

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



ХАЧЕРЯН МАРИЯ КАМОЕВНА

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМ C(786)T  
ГЕНА NOS3 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Серебрякова Ольга Владимировна

ЧИТА – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Поражения сердца при сахарном диабете.....	10
1.2 Эндотелиальная дисфункция как фактор формирования диабетической кардиомиопатии.....	18
1.3 Роль оксида азота в формировании патологии сердца при сахарном диабете 1 типа.....	23
1.4 Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия.....	25
1.5 Генетические предикторы формирования диабетической кардиомиопатии.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1 Критерии включения и дизайн исследования.....	34
2.2 Методы исследования.....	35
2.3 Статистическая обработка.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	41
3.1 Клиническая характеристика больных.....	41
3.2 Распространенность осложнений сахарного диабета 1 типа.....	46
3.3 Показатели эхокардиографического обследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа.....	48
3.4 Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.....	54
3.5 Результаты исследования содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота у больных сахарным диабетом типа.....	60

3.6 Анализ ассоциации гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена POLG1 и HLA-DRB1 с развитием диабетической кардиомиопатии .....	62
3.7 Полиморфизм C(786)T гена NOS3 и его влияние на содержание NOS3 и NOx его метаболитов в сыворотке больных с диабетической кардиомиопатией.....	69
3.8 Прогнозирование развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	85
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	101
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Сахарный диабет (СД), несомненно, является одной из существенных проблем современного здравоохранения всего мира. Масштабы распространенности данного заболевания приняли размеры неинфекционной пандемии. По последним данным международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в мире к 2019 г. достигло 463 млн., что превысило ожидаемые темпы на 10 -12 лет [158; 170]. В результате клинико-эпидемиологического исследования был составлен Атлас Федерального регистра СД, по данным которого отмечается интенсивный прирост заболеваемости СД, и с 2000 г. он составил 2,5 млн. По неоптимистическим прогнозам, IDF, численность больных СД к 2045 может увеличиться до 629 человек [158; 170].

Осложнения сахарного диабета: ретинопатия, макроангиопатия сосудов сердца и головного мозга, нефропатия, макроангиопатия сосудов нижних конечностей и синдром диабетической стопы, становятся причинами инвалидизации взрослого населения [1, 37, 41, 48, 52, 88].

По данным различных авторов, распространенность сосудистых осложнений среди больных СД составляет от 60 до 100% [3, 4, 56, 80, 82, 182, 192]. Сахарный диабет приводит к патологическим изменениям как миокарда, так и развитию микро- и макроангиопатиям сосудов сердца и кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии (КДАН). Следствиями данных изменений являются систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка, приводящие к застойной сердечной недостаточности и фатальным аритмиям [1, 2, 8, 14, 15, 77, 81, 88, 96, 169, 173, 177, 185, 189, 190, 199, 206-210].

В последние годы большой интерес вызывает изучение вопроса поражения сердца при сахарном диабете неатеросклеротического генеза [8, 11, 27, 38, 46, 50, 56, 63, 70, 71, 77, 87, 98, 100, 121, 164]. В связи с этим проводятся активные

исследования роли дисфункции эндотелия в развитии микрососудистых осложнений СД [2, 7-9, 11, 56, 70, 77, 80, 82, 98].

Большой интерес вызывает возможное влияние адгезивных молекул семейства селектинов на развитие поражения сердца при сахарном диабете 1 типа. Изучение циркулирующих E-selectin, P-selectin, и растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 может обеспечить более детальное понимание патологического процесса в развитии диабетической кардиомиопатии [35, 42, 51, 70, 77, 128, 140, 150].

Оксид азота является одним из основных регуляторов сосудистого тонуса и дисфункции эндотелиоцитов. У больных СД изменения концентрации NO влияют на формирования различных микроангиопатий. Полиморфизм C(786)T гена NOS3 обуславливает недостатки наработки фермента синтазы оксида азота (NO-синтазы), что является причиной снижения синтеза и высвобождения NO. Актуальным является исследование возможного участия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота NOS3 C(786)T при формировании поражения миокарда у больных СД 1 типа [10, 21, 22, 35, 42, 51, 83, 86, 89, 90, 97, 108, 112, 113].

Сердечно-сосудистая система является одной из наиболее энергозависимых структур организма человека, которая часто поражается при митохондриальных болезнях [187, 188]. Полиморфизм гена, кодирующего каталитическую субъединицу белка ДНК-полимеразы  $\gamma$ , может быть причиной развития различных заболеваний [12, 113]. При изучении гена POLG1 выявлено более 100 полиморфизмов, одним из которых является T(365)C в области промотора гена. Так, выявлены ассоциации между развитием диабетической полинейропатии у больных СД 1 типа с генотипом T(365)C [91, 144].

Так как заболевания, связанные с генетическим дефектом функции митохондрий отличаются, в том числе, вовлечением в процесс поражения нескольких систем органов: сердечно-сосудистой, эндокринной системы, ЦНС и мышечной системы, серьезный интерес вызывает возможность ассоциации полиморфизма T(365)C гена POLG1 с формированием диабетической кардиомиопатии.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Существенный вклад в изучение поражения сердца при сахарном диабете внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. Согласно данным показателями Поповым К.А. и соавт (2017) следует различать понятие автономной нейропатии и кардиомиопатии с точки зрения соотношения морфофункциональных и нейровегетативных нарушения деятельности сердца. По мнению Валеевой Ф.В., Шайдуллиной М.Р. (2009), Иванов Д.А. (2013г), А. Lorenzo-Almoros et al. (2017). КДАН предшествует развитию и проявлению кардиомиопатии. В многочисленных зарубежных публикациях данные о наличии КДАН и диастолической дисфункции у больных СД 1 типа. Zhi You Fang, Johannes B. Prins et al. (2004) показали, что все пациенты с диастолической дисфункцией левого желудочка имели признаки КДАН.

При анализе данных посвященных эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа выявлено множество исследований. Наиболее важными для нашего исследования стали: исследование Киселевой М.А. (2005) показавшее повышение уровня молекулы межклеточной адгезии-1 при наличии и степени тяжестью микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия) у пациентов с СД 1 типа. Кочемасова Т.В., Шестакова М.В.и соавторы (2002) выявили повышения уровня E-selectin и ICAM-1 у больных с диабетической ретинопатией. Белокопытова В. С. и др. (2013) описывает изменения уровня ICAM-1 при ИБС. Данных об изменении E-selectin, P-selectin, и растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 при диабетической кардиомиопатии не описанны.

Богомолова И.К. и соавторы (2011), Дзугкоев С.Г.(2010) описали роль NO при формировании различных микроангиопатий у больных СД. Сорокина и соав. (2014) продемонстрировали преобладание генотипа ТТ у больных с диабетической нефропатией, а полиморфизм СТ пердрасполагает развитию ретинопатии у больных СД 1 типа. Куба А.А. и соавторы (2015) изложили данные о поражении сердечно-сосудистой системы при различных полиморфизмах С(786)Т гена NOS3. Сиверина А.А. (2019) изучала полиморфизм С(786)Т гена NOS3 у пациентов с инфарктом микарда. В исследованиях Спициной Е.В. (2008) показано, что у лиц с

сахарным диабетом 1 типа риск развития диабетической полинейропатии выше среди носителей аллели С Т(365)С гена POLG1, а аллель Т при СД носит протективный характер. Имеются данные, что гены HLA-DRB1 могут влиять на риск развития СД 1-го типа (Zhao L.P.,2019), при этом проведено недостаточно исследований, касающихся ассоциации носителей HLA DRB1 с поражением кардиоваскулярной системы.

Таким образом можно изучение роли эндотелиальной дисфункции у больных СД 1 типа и кардиомиопатией с уточнением генетических предпосылок данного осложнения позволить расширить представления о диабетической кардиомиопатии.

**Цель исследования:** на основании изучения особенностей клинического течения сахарного диабета 1 типа, содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и полиморфизма генов С(786)Т NOS3, Т(365)С POLG1 и HLA-DRB1 разработать прогностические критерии развития диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических, вегетативных и эхокардиографических изменений у больных сахарным диабетом 1 типа с наличием и отсутствием диабетической кардиомиопатии.

2. Оценить уровень молекул межклеточной адгезии (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и оксида азота (NO) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия кардиомиопатии.

3. Выявить особенности полиморфизма генов С(786)Т NOS3, Т(365)С POLG1 и HLA-DRB1 у больных сахарным диабетом 1 типа и определить их роль в развитии диабетической кардиомиопатии.

4. Разработать модели прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с учетом влияния эндотелиальной дисфункции и наличия полиморфизмов генов С(786)Т NOS3 и HLA-DRB1.

## **Научная новизна**

Впервые установлено, что при повышении уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, в частности, sICAM-1 и sE-selectin, у больных сахарным диабетом 1 типа повышается риск формирования диастолической дисфункции левого желудочка.

Выявлено, что наличие у больных сахарным диабетом 1 типа диагностированной автономной кардиоваскулярной нейропатии является одним из факторов риска по формированию диастолической дисфункции левого желудочка.

Обнаружено, что аллель T гена NOS3 C(786)T может предрасполагать к развитию сахарного диабета 1 типа. Гомозиготный вариант TT гена NOS3 C(786)T увеличивает риск развития диабетической кардиомиопатии у больных с данным заболеванием.

Впервые разработана модель прогнозирования риска формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа с учетом изученных параметров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), а также генетического полиморфизма гена NOS3 (C786T).

## **Практическая и теоретическая значимость работы**

Полученные по результатам исследования данные о значении эндотелиальной дисфункции и генетических полиморфизмов расширяют представления о формировании и клинических проявлениях диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Выявленные изменения позволят раскрыть некоторые механизмы формирования поражения миокарда при сахарном диабете 1 типа.

В результате проведенного исследования подтверждена необходимость диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии для своевременного прогнозирования развития кардиомиопатии с учетом определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции для повышения точности прогноза.

Разработана прогностическая модель оценки риска формирования кардиомиопатии в зависимости от концентрации молекулы межклеточной адгезии



sICAM-1 в крови больных, факта наличия диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, наличие аллеля T гена NOS3.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При сахарном диабете 1 типа регистрируется высокая частота диабетической кардиомиопатии. На частоту развития диастолической дисфункции левого желудочка влияют длительность сахарного диабета, степень компенсации углеводного обмена и наличие кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.

2. Наличие гомозиготного варианта TT гена NOS3 C(786)T, аллели 03 гена HLA-DRB1, повышение уровня селектина sE-selectin и sICAM-1 ассоциируются с формированием кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

3. Прогностической значимостью в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа обладают некоторые клинические и лабораторные характеристики, такие как наличие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и аллели T гена NOS3, увеличение содержания в крови молекулы межклеточной адгезии-1.

#### **Внедрение результатов в практику**

Полученные в результате исследования данные включены в образовательную программу кафедр госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Труды научного исследования используются в практической работе отделения нефрологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» и эндокринологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

#### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования базируется на научно-исследовательских работах отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетических механизмов поражения сердца у больных сахарным

диабетом 1 типа. В процессе исследования были проведены клинические, биохимические и инструментальные обследования больных на базе отделения эндокринологии ГУЗ ККБ г. Чита и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Результаты исследования подвергались статистической обработке.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов исследования установлена обработкой современными статистическими методами, большим объемом подбора когорты больных.

На тему диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Материалы исследования доложены на XV межрегиональной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (г. Чита, 2016), VI Межрегиональной научно-практической конференции «Современные достижения эндокринологии врачу-терапевту», г. Чита, 2019), VIII Съезде терапевтов Забайкальского края, г. Чита, 2020).

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейших разработок темы, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 210 источников (128 отечественных, 82 иностранных). Работа иллюстрирована 26 таблицами, одной диаграммой.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Поражения сердца при сахарном диабете

Сахарный диабет остается одной из серьезных, сложных и социально значимых заболеваний в современной медицинской науке, борьба с которым продолжает оставаться крайне актуальной. Согласно современным статистическим данным во всем мире, в том числе в Российской Федерации, выявлен интенсивный рост числа больных сахарным диабетом. При анализе регистра больных сахарным диабетом можно выявить высокий уровень заболеваемости: под диспансерным наблюдением находится около 3% населения страны, что составляет 4 584 575 пациентов. Основная доля этого показателя, а именно 92% – это больные сахарным диабетом 2 типа, то есть 4 238 503 человек. На долю СД 1 типа приходится 6% больных – это 256 202 лиц и 2% – это лица со специфическими типами диабета [3, 4, 29]. При этом истинное число больных значительно выше статистических данных. Согласно данным проведенных эпидемиологических исследований в РФ с 2002 по 2010 г., заболеваемость СД около 4 раз выше официальных цифр, – примерно 10 млн. человек, что соответствует почти 7% населения [3, 4, 29, 158, 170]. Увеличение распространенности в значительной степени связано с эпидемией ожирения и СД 2 типа, но заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) также растет во всех развивающихся странах [157, 158, 170].

По последним данным, указанным в Диабетическом атласе Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го издания, 463 миллиона взрослых людей на данный момент живут с диабетом. Если меры, которые необходимы для борьбы с пандемией, не будут осуществляться в полном объеме, то к 2030 году количество больных приблизится к 578 миллионов человек, а к 2045 году возможно прогнозировать рост до 700 миллионов [157].

Сахарный диабет объединяет группу обменных заболеваний, характеризующихся стойким повышением уровня глюкозы крови вследствие дефекта секреции инсулина и/или эффективности действия инсулина. Как

известно, выделяют СД 1 типа, СД 2 типа, гестационный СД и специфические типы СД [3, 4].

Сахарный диабет приводит к серьезным социальным и экономическим потерям вследствие большого распространения сердечно-сосудистых осложнений. В проспективном исследовании диабета (UKPDS) были получены данные о том, что увеличение  $HbA_{1c}$  связано с более высоким риском сердечной недостаточности (2,3-11,9 на 1000 пациентов-лет) в течение 10 лет наблюдения [1, 2, 10, 61, 104, 152, 159, 160, 202, 203]. Имеется информация о том, что у пациентов с сахарным диабетом в 30,9 случаев на 1000 человеко-лет развивается застойная сердечная недостаточность по сравнению с 12,4 случаями у лиц без диабета, что говорит об увеличении риска сердечной недостаточности у диабетиков в 2,5 раза. В среднем больные диабетом с сердечной недостаточностью на 5,5 лет моложе, чем без диабета. Разница в показателях развития сердечной недостаточности у пациентов, не страдающих диабетом, и больных данным заболеванием оказалась значительно большей в группах более молодого возраста [1, 2, 16, 41, 48, 196].

В настоящее время терминология поражения сердца при сахарном диабете значительно варьируются. Так, в литературных источниках встречаются термины «диабетическое сердце», «диабетическая кардиопатия», «кардиоваскулярная автономная нейропатия», «диабетическая кардиомиопатия», «диабетическая кардиомиодистрофия» [9, 14, 33, 39, 44, 174, 178, 180, 181, 183, 184, 191, 195, 204]. Термин «диабетическая кардиомиопатия» с 1972 года используется в работах RublesS. и соавт. (1972) на основании проведенных патологоанатомических вскрытий больных с СД без АГ и выраженного атеросклероза коронарных сосудов [17]. По мнению А.Г. Мазовецкого и соавт. (1987), термин «диабетическое сердце» (диабетическая кардиомиопатия) допустимо использовать для характеристики структурно-функционального состояния миокарда у лиц с СД без отчетливых признаков коронарного атеросклероза, артериальной гипертензии и других заболеваний сердца, приводящих к развитию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и сердечной недостаточности [97]. В современном определении диабетическая кардиомиопатия описывается как специфическое

изменение сердечной мышцы с развитием диастолической дисфункции и сердечной недостаточности, не имеющая клинических проявлений на ранних этапах. [36, 73, 84, 110, 174, 178, 180, 181, 183, 184, 191].

При этом диастолическая дисфункция может являться одним из первых признаков поражения сердца при сахарном диабете, в частности, развития хронической сердечной недостаточности. Нарушение диастолической функции левого желудочка – это затруднение ЛЖ принимать кровь при нормальном давлении и заполняться без дополнительной перегрузки давлением левого предсердия по причине различных морфофункциональных изменений миокарда. Основными причинами затруднения наполнения левого желудочка являются нарушение релаксации его миокарда, снижение сократимости с увеличением конечного диастолического давления и повышение жесткости миокарда. Важность изучения ДДЛЖ связана с увеличением числа больных с явными признаками ХСН, но при этом с сохранной фракцией выброса [5].

Эпидемиологические исследования, которые показывают связь СД с сердечной недостаточностью, подтверждают существование диабетической кардиомиопатии. Также об этом говорят клинические исследования, подтверждающие корреляцию сахарного диабета с дисфункцией ЛЖ вне зависимости от гипертонической болезни, ИБС, других сердечно-сосудистых заболеваний, а также экспериментальные данные как о структурных, так и функциональных изменениях миокарда [1, 41, 48].

В связи с неясным механизмом развития, наличием длительного периода бессимптомного течения, диабетическая кардиомиопатия нередко упускается из виду врачами, являясь при этом очень распространённым осложнением диабета. Молекулярные исследования последних лет показали, что развитие диабетической кардиомиопатии включает митохондриальную дисфункцию, фиброз, окислительный стресс, дисрегуляцию  $Ca^{2+}$  и микрососудистую дисфункцию. Свой вклад также вносит развитие автономной кардиоваскулярной нейропатии [1,14, 15, 52, 68, 88, 92, 146, 187, 188].

Метаболические изменения при СД связаны непосредственно с гликемией [60, 78]. Диабетическая кардиомиопатия может быть ассоциирована с первичным дефектом в стимуляции гликолиза и окисления глюкозы [20, 61, 152, 159, 160, 167, 172, 193].

Как известно, окисление глюкозы играет важную роль в поддержании функциональной активности кардиомиоцитов. АТФ образуется в результате гликолиза, а она необходима для поддержания активного ионного транспорта. У больных же сахарным диабетом процессы гликолиза снижаются, что приводит к дефициту АТФ и повреждению клеточной мембранной структуры [8, 61, 160, 193]. Значительное снижение снабжения миокарда и утилизации глюкозы наблюдается в изолированных диабетических кардиомиоцитах [80] и у пациентов с СД [82]. В диабетическом сердце основным ограничением для утилизации глюкозы является ее низкая скорость транспорта через саркоплазматическую мембрану в миокарде, по всей вероятности, из-за клеточного истощения транспортеров глюкозы 1 и 4. Данное обстоятельство можно устранить посредством инсулиновой терапии. Таким образом, снижение окисления глюкозы ведет к уменьшению активности пируватдегидрогеназы и накоплению продуктов окисления жирных кислот [65, 89, 102, 111, 119, 151]. Оба этих патологических механизма потенциально обратимы, причем, в течение короткого промежутка времени: их можно устранить улучшением метаболического контроля. В результате бета-окисления жирных кислот возникает окислительный стресс, приводящий к развитию электрофизиологических, биохимических, механических эффектов, в частности, повышению проницаемости эндотелия, усилению синтеза триглицеридов, повышению потребности миокарда в кислороде, ингибированию важнейших ферментативных систем, в частности уменьшению концентрации АТФ в миокарде, снижению Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, Na, K-АТФ-азы, Na/Ca-обмена. Также меняется работа потенциал-зависимых кальциевых каналов [65, 85, 89, 102, 111, 117-119, 165]. Указанные нарушения ведут к увеличению накопления внутриклеточного кальция, перегрузке митохондрий катионами кальция и истощению запасов АТФ, сократительной недостаточности и гибели клеток, что, в

свою очередь, приводит к развитию дисфункции миокарда. Аналогичные результаты описаны после экспериментальных исследований на животных [24]. Результатом всего вышеперечисленного являются изменения в экспрессии миозина. Фосфорилирование миозина участвует в развитии миофибриллярного ремоделирования в диабетическом сердце [123].

Необходимо разделять метаболические перестройки клеток, связанные с депонированием внутри кардиомиоцитов коллагена, а также их фиброз. При возрастающей потребности миокарда в кислороде происходит микроангиопатия мелких артериол и спазмы сосудов, которые провоцируются вазоконстрикторами и дефицитом NO, и приводят к повторяющимся эпизодам ишемии с гибелью кардиомиоцитов. В результате указанных процессов образуются фокальные фиброзированные зоны [40, 105, 115, 116].

Формирование диабетической кардиомиопатии является процессом многофакторным, и немаловажную роль в возникновении и развитии данной патологии играет нарушение вегетативной сердечной иннервации [65]. Важной особенностью КАН при сахарном диабете является симпатическая денервация. В последних зарубежных исследованиях прямая оценка сердечной симпатической целостности описывается довольно часто. Проведенные сцинтиграфические исследования позволили получить уникальные данные о влиянии СД на целостность симпатической иннервации сердца и патофизиологических последствий симпатической денервации. Количественная сцинтиграфическая оценка сердечной симпатической иннервации проводится с помощью или  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, либо  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine (HED) при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). У пациентов с диабетической автономной нейропатией уменьшается захват  $^{123}\text{I}$ -MIBG, что указывает на сердечную симпатическую дисфункцию. Такие результаты получены у лиц с сахарным диабетом 1 типа без других признаков КАН. Также выявлены региональные особенности симпатической иннервации с более выраженным нарушением

поглощения  $^{123}\text{I-MIBG}$  в задней и боковой стенках сердца по сравнению с верхушкой и межжелудочковыми перегородками [92].

Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. (2009) утверждают, что КДАН предшествует развитию и проявлению кардиомиопатии. Снижение сократительной способности ЛЖ напрямую связано с нарушением сердечной иннервации [17]. Бондарь И.А., Демин А.А. и соавт. (2014) говорят о взаимосвязи ремоделирования миокарда и КАН у больных сахарным диабетом 2 типа, которое сопровождается гипертрофией левого желудочка и увеличением других отделов сердца, а также развитием нарушения диастолической дисфункции сердца [14, 15]. Описаны исследования, изучающие ремоделирование миокарда у больных СД 2 типа, в которых выявлена ДДЛЖ без АГ и ИБС. Денисова А.Г., Татарченко И.П. и др. (2015, 2016, 2017) считают, что нарушения вегетативного тонуса являются одной из причин структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца [30, 31].

Имеются данные, которые демонстрируют связь вегетативной дисфункции с нарушением функции сердца у больных СД. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявлены изменения структуры миокарда с развитием диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Описана взаимосвязь ремоделирования миокарда по рестриктивному типу у лиц, страдающих СД 1 типа более 5 лет, с прогрессированием изменений в зависимости от длительности заболевания [5, 7, 59, 62, 96]. Описана четкая взаимосвязь КДАН с ГЛЖ у больных сахарным диабетом 1 типа. Повышение ЧСС, уменьшение коэффициента Вальсальвы являются причиной таких изменений структурных параметров миокарда как толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки, относительная толщина стенки, индекс массы миокарда ЛЖ [13, 81, 96, 123].

В зарубежной литературе имеются разрозненные данные о наличии КАН и диастолической дисфункции у больных СД 1 типа. Zhi You Fang, Johannes B. Prins и др. (2004) исследовали 38 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, у 58% из которых была выявлена КДАН, у 12% – диастолическая дисфункция ЛЖ; при этом ни у кого не было обнаружено систолической дисфункции ЛЖ. Все пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ имели признаки КДАН [153]. В другом



исследовании 20 пациентов с диабетом 1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний имели нормальную систолическую функцию левого желудочка. При этом средние значения E/A у диабетиков как с КДАН, так и без нее были значительно ниже, чем у контрольной группы, при этом наблюдалось ухудшение процессов расслабления ЛЖ у пациентов с КДАН [93, 124]. Аналогичное исследование молодых пациентов с диабетом 1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрировало снижение ранней пиковой митральной скорости, увеличение поздней пиковой митральной скорости и увеличенное время замедления, а также времени изоволюмического расслабления по сравнению с контрольной группой, несмотря на нормальные размеры ЛЖ и систолическую функцию [42].

В условиях нарушения вегетатики происходит сбой метаболических процессов с формированием интрациратного ацидоза, который способствует уменьшению сократительной функции кардиомиоцитов [108]. При продолжительном сахарном диабете происходит изменение адаптивно-компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Согласно литературным данным, при продолжительности сахарного диабета около 5 лет возможен переход от эукинетического типа к гиперкинетическому, а затем к гипокинетическому. Предполагается, что это связано с процессом истощения приспособительных механизмов. Изначально конечный диастолический индекс (КДИ) и ударный индекс (УИ) увеличиваются, общее периферическое сопротивление (ОПСС) уменьшается. Со временем КДИ и УИ уменьшаются, ОПСС увеличивается [30, 65].

Подводя итоги вышеизложенному, можно сказать, что в настоящее время проводятся активное изучение влияния повреждения эндотелия при формировании микрососудистых осложнений у диабетиков. [201]. В современном определении диабетическая кардиомиопатия описывается как специфическое изменение сердечной мышцы с развитием диастолической дисфункции и сердечной недостаточности, не имеющая клинических проявлений на ранних этапах. В то же время следует отметить, что на данный момент недооценено влияние

диабетической кардиомиопатии на качество и продолжительность жизни пациентов с СД. Изучение кардиомиопатии с диастолической дисфункцией ЛЖ уже на доклиническом этапе повысит возможности ранней терапии [147].

## **1.2 Эндотелиальная дисфункция как фактор формирования диабетической кардиомиопатии**

Эндотелий, как непрерывный параэндокринный орган, обладает высокой метаболической активностью. Эндотелиальные клетки выполняют ряд важных функций: барьерную, регуляции тонуса сосудов, транспортную, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе про- и противовоспалительных цитокинов, гомеостаза. Различные повреждающие агенты, такие как: атеросклероз, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, приводят к изменению нормальной функций эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции [37, 38, 43, 46, 50, 53, 64, 70, 77, 85, 87, 95, 98, 128, 140, 150].

Известно, что в основе сосудистых осложнений при диабете лежит дисфункция эндотелия (ДЭ). Эндотелиальные клетки первыми принимают удар метаболического дисбаланса. Среди наиболее важных маркеров ДЭ можно выделить такие показатели как С-реактивный белок, фактор Виллебранда; иммунологические маркеры: молекулы межклеточной адгезии, селектины; маркеры вазомоторной функции оксид азота [14, 38, 43, 46, 70, 126, 128].

Как известно, главным пусковым механизмом развития эндотелиальной дисфункции служит гипергликемия. При повышенной гликемии нарушается вазодилатирующая функция сосудов вследствие увеличения продуктов гликирования. Высокий уровень глюкозы вызывает активацию полиолового пути трансформации глюкозы, что вызывает накопление сорбитола. При нормогликемии лишь 2% глюкозы метаболизируется в сорбитол, а затем во фруктозу при участии NAD в роли кофактора. Метаболизм глюкозы по полиоловому пути происходит в нервной ткани, перидитах сосудов сетчатки, хрусталике, эндотелии и клетках почечных клубочков. При сахарном диабете до 15% глюкозы трансформируется в осмотически активный сорбитол и, тем самым,

приводит к осмотическому шоку. В первую очередь данный процесс влияет на целостность эндотелиоцитов [3, 4].

Гипергликемия, как повреждающий агент, приводит к увеличению сахарофосфатных эфиров, которые активизируют фермент протеинкиназу С [8], что приводит к повышению проницаемости сосудистых стенок, ускоряются процессы склерозирования тканей, происходит активации перекисного окисления липидов, обладающего цитотоксическим эффектом [52].

Следующим патогенетическим процессом, связанным с гипергликемией, является неферментативное гликирование белков. Данный процесс возникает в связи со способностью глюкозы образовывать с аминокислотными остатками различные белковые соединения, что ведет к образованию конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ имеют более длительный срок полураспада, накапливаются в различных тканях и сохраняются даже при достижении нормогликемии. Необратимые КПГ оказывают наиболее повреждающее действие на структуру и метаболизм основных белков организма (коллагена, миелина, кристаллина, ДНК). Накопление КПГ в сосудистой стенке приводит к снижению ее эластичности и уменьшает ответ сосудов на действие вазодилататоров. [4, 7]. Также данный процесс способствует утолщению базальной мембраны и потери ее зарядоселективности, что ведет к повышению проницаемости. КПГ, при взаимодействии с рецепторами моноцитов и макрофагов, активирует их, что вызывает активную выработку ФНО-альфа, интерлейкина-1, тромбоцитарного фактора роста и TGF- $\beta$ .

Как известно, провоспалительные цитокины активизируют выработку селективных. Тем самым происходит нарушение взаимосвязи эндотелиоцитов с клетками крови и, возможно, повышение агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов и эритроцитов. Одним из факторов взаимодействия кровяных телец с эндотелием сосудов являются молекулы межклеточной адгезии [91]. С середины 80-х годов начинается история описания данных молекул и связана она с открытием большого количества феноменов переноса информации между клетками. В результате длительных поисков было выявлено более 150 молекул.

Они представлены практически во всех органах и тканях и обеспечивают различные аспекты межклеточного взаимодействия. Все эти клетки были объединены в большую семью молекул адгезии [35, 51]. Молекулами межклеточной адгезии называют протеины клеточной мембраны, способствующие сообщению клеток между собой и межклеточным пространством. Согласно данным литературы, молекулы межклеточной адгезии депонированы внутри гранул и выделяются на поверхность клетки при взаимодействии с активатором, а также синтезируются дополнительно и переносятся на мембрану при действии провоспалительных агентов.

По характеру структуры молекулы межклеточной адгезии делятся на: интегрины, селектины, адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, кагерины, хоминговые рецепторы. В нашем исследовании мы изучали участие селектинов (обеспечивают лейкоцитарную адгезию к эндотелию сосудов) и суперсемейство иммуноглобулинов (обеспечивают адгезию клеток между собой и активно учувствуют в процессах иммунного ответа и регенеративных процессах) [35, 42, 70, 77, 98].

Семейство иммуноглобулинов подразделяется на несколько типов. Можно выделить молекулы межклеточной адгезии -1, 2, 3 типа, а также молекулы адгезии сосудов эндотелия 1. На клетках сосудистого эндотелия вышеперечисленные представители иммуноглобулинов являются субстратом для интегринов. Различная регуляция экспрессии ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3 играет важную роль в адгезии лимфоцитов. [35, 42, 98].

Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) или CD4 – это интегральный мембранный белок. CD4 выделяется на фибробластах, клетках эпителия и эндотелия, тканевых макрофагах. Согласно данным, описанным Leewenberg J.F.M. (1992), ICAM-1 фибробластов и эндотелиальных клеток индуцируется медиаторами воспаления, таким как IL-1, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ .

В настоящее время активно изучаются изменения содержания в крови различных селектинов при диабетических микроангиопатиях. Так Шестокова М.В. и соавт. (2002) описывают высокий уровень экспрессии ICAM-1 у пациентов с

впервые выявленным СД1 типа и начальными проявлениями диабетической ретинопатии, а также у пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии и наличием выраженной неоваскуляции на глазном дне [29, 124]. Аналогичные данные описываются в зарубежных источниках: увеличение уровня ICAM-1, эндотелиального VCAM-1 при диабетической ретинопатии свидетельствуют о значимости молекул адгезии в патогенезе диабетических осложнений [50, 51]. Также отмечают особую роль P-селектина и ICAM-1 в развитии диабетической нейропатии [70]. Заметна противоречивость данных при анализе литературы о влиянии уровня гликемии на концентрацию селектинов в сыворотке. Так, по данным одних авторов значение гликированного гемоглобина, как показателя уровня гликемии, не влияло на показатели селектинов [29, 125, 139]. По данным других выявлена четкая обратная связь уровня P-selectin, E-selectin и ICAM-1 после корректировки гликемического контроля [50, 51, 70, 178].

При исследовании диабетической нефропатии также обнаружена активация семейства адгезинов с активным синтезом ICAM-1, VCAM-1, что обусловлено действием гипергликемии, оксидантным стрессом, а также механическим напряжением в условиях внутриклубочковой гипертензии [121, 126]. При изучении кардиоваскулярной патологии у больных сахарным диабетом роль молекул адгезии определена не полностью. Но, были опубликованы исследования о том, что данный показатель является биомаркером нестабильной атеросклеротической бляшки [24, 191]. В частности, описаны исследования с повышением содержания ICAM-1 у пациентов с СД и макрососудистыми осложнениями при сравнении с пациентами с сахарным диабетом без указанных осложнений (при этом из микрососудистых осложнения присутствовала только нейропатия) [180]. Повышение уровня ICAM-1 и sVCAM-1 выявляется у больных СД 2 типа на доклинической стадии макроангиопатии. Также обнаружена четкая корреляция между содержанием молекул межклеточной адгезии и толщиной комплекса интима-медиа [186].

Кисилева М.А. (2005) в своем исследовании клинико-диагностического значения молекул межклеточной адгезии в распознавании стадий микроангиопатий у пациентов с СД 1 типа выявила прогрессирование

диабетических осложнений: ангиоретинопатии и нейропатии при течении сахарного диабета 5 лет и более [52]. Автором обнаружено, что у 12,8% больных при динамическом наблюдении микрососудистые осложнения сахарного диабета выявляются в период до 5 лет от начала заболевания, что подтверждается данными зарубежной литературы о начале формирования микрососудистых осложнений при длительности СД более 5 лет. Кисилева М.А. (2005) отмечает и прогностическую значимость уровня sICAM-1 у больных СД типа 1. В своём исследовании автор отражает данные о том, что увеличение уровня молекул межклеточной адгезии-1 у больных способствует формированию сосудистых осложнений. Высокий уровень sICAM-1 сохраняется и в процессе прогрессирования микроангиопатий, но в результате истощения репаративных свойств эндотелия и его склерозирования, данный показатель со временем снижается. Указанные процессы выявлены при исследовании диабетической ретинопатии 3 стадии и нейропатии 3 стадии [52].

Таким образом, данные изученной литературы говорят о том, что в основе сосудистых осложнений при сахарном диабете лежит дисфункция эндотелия. И главным ее пусковым механизмом является гипергликемия, приводящая к повышению проницаемости сосудистой стенки, ускорению склерозирования тканей, активизации перекисного окисления липидов с цитотоксическим эффектом. Также заметное влияние оказывает неферментативное гликирование белков с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), накопление которых в сосудистой стенке снижает ее эластичность и приводит к утолщению интима-медиа. В результате взаимодействия КПГ с рецепторами моноцитов и макрофагов запускается продукция провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, активизируют выработку селектинов. Авторы исследований, посвященных дисфункции эндотелия, подчеркивают, что во взаимодействии форменных элементов крови с клетками эндотелия участвуют молекулы межклеточной адгезии. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1) – это интегрированный мембранный белок, который экспрессируется, в том числе, на различных типах эндотелиальных клеток.

Также, поводя итоги всему вышесказанному, важно отметить, что в настоящее время активно изучается изменение содержания в крови селектинов и молекул межклеточной адгезии при микроангиопатиях. Однако практически не исследовано влияние таких маркеров эндотелиальной дисфункции как sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 на возникновение диабетической кардиомиопатии.

### **1.3 Роль оксида азота в формировании патологии сердца при сахарном диабете 1 типа**

Оксид азота (NO) является одной из важнейших сигнальных молекул в организме человека, участвующей в множестве биологических процессов. В настоящее время оксид азота считается одним из мощных вазодилататоров. Синтез его происходит под действием синтазы оксида азота из аминокислоты L-аргенин. На промежуточном этапе данного биохимического каскада происходит образование L-цитрулина при участии кофактора – никотиновой кислоты (НАДФН/НАДФ+) и флавиновых нуклеотидов (ФАД/ФМН), тетрагидробиоптерин, ионов Ca<sup>2+</sup>, кальмодулина. В реакции синтеза NO принимают участие 3 изоформы фермента NOS. 2 изоформы NO-синтазы: нейральная NOS I и эндотелиальная NOS III, постоянно функционируют в организме и активируются при участии ионов кальция и кальмодулина [13, 32, 81, 101, 108, 107, 134, 156, 164].

Индуцируемая NOS (NOS II) секретируется в ответ на действие различных токсинов и провоспалительных агентов и микробов [13, 32, 81, 107, 134, 164].

В здоровых условиях эндотелий выполняет ряд важных функций для поддержания гомеостаза в организме человека. Одной из них является баланс между выработкой вазодилиатирующих (NO, простоциклин, брадикинин) и вазоконстрикторных соединений. Вазодилатация происходит при активации растворимой гуанилатциклазы NO в гладкомышечных клетках с увеличением концентрации цГМФ и цГМФ-зависимых протеинкиназ и снижением уровня внутриклеточного кальция [13].

Оксид азота имеет высокую активность и передает сигналы на большие расстояния, независимо от места синтеза. Регуляторная функция оксида азота контролирует выработку простациклина, эндоплазматического фактора гиперполяризации и уменьшает продукцию вазоконстрикторов [134, 140, 142]. Одним из описанных действий оксида азота является усиление синтеза VEGF и ангиогенез, торможение миграции и пролиферации ГМК, что препятствует гипертрофии сосудов. Поддержание нормальной структуры сосудистой стенки происходит благодаря участию NO за счет снижения апоптоза клеток эндотелия [134, 139, 141]. При сахарном диабете развитие эндотелиальной дисфункции связано с множеством факторов, в частности такими как гипергликемия, оксидантный стресс, высокий уровень провоспалительных цитокинов [32, 57, 63, 100, 118, 131, 139, 141, 165].

У больных сахарным диабетом глюкозотоксичность приводит к увеличению содержания сорбитола и снижению концентрации в эндотелиальных клетках NADPH. Как описано ранее, данный кофактор участвует в работе эндотелиальной синтазы оксида азота, и его дефицит ведет к снижению концентрации NO [70, 82, 101, 134, 139, 141].

Таким образом, изменение уровня содержания оксида азота является не только проявлением самого сахарного диабета, но и прогностическим критерием прогрессирования сосудистых осложнений данного заболевания.

Еще одна отличительная черта эндотелиальной дисфункции – это дефицит биодоступности NO, наряду с множеством других вазоактивных факторов, продуцируемых эндотелиальными клетками. Так, баланс между выпуском вазоконстрикторов и вазодилататоров эндотелиальными клетками помогает поддерживать структуру коронарных сосудов. Во время диабетической кардиомиопатии возникает дисбаланс между высвобождением данных регуляторных субстанций [177, 198]. Описаны случаи повышения активности различных сосудосуживающих средств: увеличение выработки эндотелина наблюдается в диабетическом сердце, что может привести к гипертрофии сосудов



и повышению фиброза миокарда, что является прямым признаком поражения сердечной мышцы при диабете [177, 198].

В ряде исследований были описаны случаи с нормальным содержанием NO в организме больных СД, но при этом вазодилатация, опосредованная оксидом азота, нарушается в связи с его повышенной инактивацией [139, 184, 198].

Также встречаются исследования с описанием повышенного содержания уровня оксида азота при СД, в частности, при диабетической нефропатии у испытуемых крыс с модулированным СД 2 типа.

При патологии сердца изменение уровня оксида азота, а также его стабильных метаболитов в большинстве случаев освещается в литературе в виде снижения его содержания в плазме.

Таким образом, в многих исследованиях подчеркивается, что оксид азота NO является одним из мощных вазодилататоров, а изменение его содержания можно считать не только проявлением сахарного диабета, но и прогностическим критерием прогрессирующих сосудистых осложнений заболевания. Дефицит биодоступности NO является отличительной чертой эндотелиальной дисфункции при микрососудистых осложнениях. Однако исследований о содержании NO и его биодоступности у больных с диабетической кардиомиопатией проведено недостаточно, что является важным аспектом нашей работы.

#### **1.4 Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия**

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из самых распространённых осложнений сахарного диабета и встречается у 70-90% больных СД [19]. Согласно классификации, ДН подразделяют на периферическую (поражение спинномозговых нервов) и автономную (поражение вегетативной нервной системы). Алгоритмы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом говорят о том, что распространённость КАН составляет 25% среди больных СД [3, 4]. Но по данным различных литературных источников диапазон распространённости варьируется от 1% до 90%, что связано с отсутствием четких критериев диагностики [9, 14, 15, 17, 19, 66]. К факторам риска развития

диабетической кардиоваскулярной нейропатии относятся гипергликемия, дистальная диабетическая нейропатия, диабетическая ретинопатия, возраст пациента, курение, длительность СД.

Как известно, иннервация сердца происходит *nervus vagus* и симпатическими волокнами из тораколумбальных центров, а также более высокорасположенными вегетативными центрами. По данным Ewing D.J. и соавторов (1985), вегетосоматическая и вегетомоторная функция выполняется центром, расположенного в промежуточном мозге, а гипоталамус выполняет безусловную и условнорефлекторную регуляцию метаболизма, дыхания, кровообращения и др. функций. Симпато-адреналовая система сердца включает в себя так же хроматофинные клетки, которые участвуют в симпатической регуляции. [49].

Анатомически вегетативная иннервация сердца разнообразна: вентрикулы иннервируются за счет симпатии, а предсердия и синусовый узел – за счет как симпатических волокон, так и парасимпатических. Кровеносные сосуды в большей степени иннервируются симпатическим отделом нервной системы. В состоянии покоя превалирует тонус парасимпатической нервной системы. Согласно литературным данным, при формировании ДАН поражаются как симпатические, так и парасимпатические волокна, но патологический процесс начинается с вовлечения парасимпатических и снижения активности вагуса [50]. Таким образом, ДАН у больных СД является изменением вегетативного равновесия с увеличением активности симпатической нервной системы, что приводит к выраженным морфофункциональным изменениям сердца [14, 15, 54, 114, 206-208].

Патогенез развития КДАН сложный и многофакторный. В его формировании ключевую роль играет хроническая гипергликемия. Доказано это было в процессе проспективного многоцентрового исследования DCCT («The diabetes Control and Complication Trial»). В условиях гипергликемии запускается комплекс биохимических нарушений: активация полиолового пути метаболизма глюкозы, нарушение обмена мионизитола, неферментативное гликирование белков, оксидантный стресс, снижение активности протеинкиназы С. Как известно,

нервная ткань относится к «инсулиннезависимым» тканям, и поступление глюкозы происходит с помощью пассивной диффузии. У больных сахарным диабетом образование сорбитола возрастает в 7-10 раз. Мембрана нервных клеток практически непроницаема для сорбитола и фруктозы, что и приводит к накоплению этих продуктов в клетках. Избыток гидрофильных соединений приводит к отеку, дисбалансу в метаболизме фосфонозотида и повреждению коэнзимов, что оказывает решающую роль в развитии нейропатии.

Другим важным фактором в развитии нейропатии является нарушение обмена миоинозитола. Дефицит данного вещества приводит к нарушению активности мембранной Na/K-АТФазы, отвечающей за энергообмен нерва, ослаблению аксонального транспорта. В конечном итоге дефицит миоинозитола приводит к замедлению проведения нервного импульса по нервному волокну.

Выделяют доклиническую стадию, а также стадию клинических проявлений кардиооваскулярной формы ДАН. Даже первая из указанных стадий ухудшает прогноз жизни, увеличивая риск внезапной смерти [15,54].

По данным Vinic A.I. и соавторов (2007) кардиоваскулярная диабетическая автономная нейропатия повышает риск общей смертности на 30%, если сравнивать с пациентами с СД без данного осложнения. Уровень 5-ти летней выживаемости у данной группы больных составляет около 48,8%. Смертность за десятилетний отрезок при доклинической стадии развития автономной нейропатии достигает от 9 до 11% [207, 208, 209]. В проспективном исследовании EURODIAB, включившим около 3 тыс. пациентов с СД 1 типа, доказано влияние наличия КДАН на уровень смертности.

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии имеет ряд специфических клинических проявлений:

1. Тахикардия в покое более 100 уд./мин.;
2. Синдром ортостатической тахикардии;
3. Синдром ортостатической гипотензии;
4. Безболевая ишемия миокарда;
5. Снижение уровня переносимых физических нагрузок;

6. Повышенный риск операционных осложнений;
7. Высокая смертность пациентов.

Поскольку подобные клинические проявления неспецифичны, то распознавание КДАН затрудняется и приводит к ошибкам в постановке диагноза.

В связи с поражением блуждающего нерва в начале заболевания связывают развитие тахикардии, но по мере прогрессирования болезни снижается активность симпатического отдела, что приводит к исчезновению тахикардии покоя, но ЧСС все равно остается повышенным [121]. Симптом ортостатической гипотензии (снижение АД более чем на 20-30 мм.рт.ст. при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное) снижает качество жизни пациентов и проявляется головокружением, слабостью, зрительными нарушениями, шумом в ушах и развитием обморока. Синкопальные состояния при автономной нейропатии отличаются от других обмороков наличием ангидроза и отсутствием вагальной реакции замедления ритма сердца. Интервал от перехода из горизонтального положения до развития обморока может сократиться от 1 мин до нескольких секунд. Иногда ортостатическая гипотензия проявляется головной болью утром и снижением трудоспособности [121]. Также выделяют лабильное течение артериальной гипертензии, которое проявляется резкими колебаниями АД в течение суток и снижением коэффициента средних значений АД день/ночь. Отсутствие снижения в ночное время является клинически значимым нарушением.

Безболевая ишемия и безболевого инфаркт миокарда регистрируется в 45-65% КДАН по сравнению с 4% пациентов с СД без автономной нейропатии. Одним из важных нарушений при КДАН можно считать удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT в 2-3 раза чаще встречается у пациентов с КДАН, что может предрасположить к развитию фатальных желудочковых аритмий [78].

Суммируя все вышесказанное, можно обратить внимание, что многие авторы исследований говорят о том, что диабетическая нейропатия является одним из самых распространенных осложнений сахарного диабета. Диабетическая кардиоваскулярная нейропатия у лиц сахарным диабетом является признаком нарушения вегетативного равновесия с увеличением активности симпатической

нервной системы, и, как следствие, причиной нарушения сердечной деятельности. Данное осложнение требует более пристального внимания и изучения, так как не до конца изучен вклад КДАН в развитии кардиомиопатии у больных СД.

### **1.5 Генетические предикторы формирования диабетической кардиомиопатии**

Как известно, комплекс гистосовместимости играет основную роль в процессе иммунного ответа. Всю систему HLA можно разделить на 3 класса. Гены HLA системы располагаются в 6 хромосоме на коротком ее плече, и состоят из 220 генов [200]. Гены, кодирующие полиморфные продукты HLA I и II классов, располагаются в 3' и 5' участках комплекса соответственно. Ввиду физического близкого расположения происходит образования устойчивых гаплотипов наиболее известными являются HLA-A1, DR1, DR3, DRB1 [97]. HLA II класса отвечает за презентацию антигенов в межклеточном пространстве- CD4+ Т-лимфоцитам [148]. Ген HLA-DRB1 отвечает за строение главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, а именно его бета-цепи, которая входит в антиген-связывающий гетеродимер. В различных исследованиях описано, что гены HLA-DRB1 могут влиять на риск развития СД 1-го типа. Так, выявлен высокий риск у носителей HLA-DRB1\*03 (DR3) и HLA-DRB1\*04(DR4) с развитием СД 2 типа [200]. Описана ассоциация гаплотипа HLA-DRB1\*03, в частности HLA-DRB1\*03:01 и HLA-DRB1\*03:2 у афроамериканцев с развитием СД 1 типа [200]. Среди Европейской расы также выявлен риск в развитии СД 1 типа у носителей ассоциации DRB1 \* 03:01 (коэффициент-соотношение [OR] 2,09, P = 2,71 \* 10<sup>-220</sup>) и DRB1 \* 04:01 (3,64, P = 3,19 \* 10<sup>-264</sup>). В качестве защитных выявлены DRB1 \* 15:01 и DRB1 \* 11:02 и \* 11:03 с DRB1 \* 13:01 гаплотипы [200]. Единичные исследования поражения сердечно-сосудистой системы выявили что, при СД1 гаплотип (DR1 / 10) -DQB1 \* 05: 01 и (DR1 / 10) -DQB1 \* 05: 01 / DRB1 \* 04: 01-DQB1 \* 03: 02 HLA ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [200]. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1\*0101-

DQA1\*01-DQB1\*05 и аллелем HLA-DRB1\*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска) [97, 200].

Некоторые исследования описывают взаимосвязь HLADRB1 с поражением нервной системы. В частности, у пациентов с рассеянным склерозом предполагается носительство генотипа HLA-DRB1\* 15:01 [189]. Однако, недостаточно информации об ассоциации носителей HLADRB1 с поражением кардиоваскулярной системы, что могло бы позволить расширить представление о патогенезе и генетических предикторах данной патологии.

Изучение генетической предрасположенности к развитию СД 1 типа и его осложнений остается актуальным в настоящее время. При детальном изучении геномных факторов становится возможным ранняя диагностика и профилактика развития осложнений [25, 68, 79, 109, 111, 118, 135, 148, 197, 198, 210].

Как мощный вазодилататор, циркулирующий оксид азота (NO) играет решающую роль в регуляции эндотелиальной функции, контроле артериального давления и сердечно-сосудистом гомеостазе, в том числе у больных сахарным диабетом [4, 15, 32, 53]. Как известно, синтез NO осуществляется семейством цитохром Р-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз (NOS). Данная группа ферментов впервые описана в 1989 г. Выделяют 3 формы NOS: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS) [189]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) представляет собой фермент, который синтезирует NO конститутивно, катализируя превращение L-аргинина в L-цитруллин, поскольку доступность эндотелиального NO в значительной степени регулируется его синтезом с помощью eNOS, которая кодируется геном NOS3 на 7-й хромосоме. [3]. Ген NOS3 расположен на 7 хромосоме в области q36.1 (7q36) и состоит из 26 экзонов, которые кодируют мРНК из 4052 нуклеотидов и 25 интронов размером 21kpb [149].

Ген оксида синтазы 3 относится к однонуклеотидным полиморфизмам и имеет большое количество полиморфных участков. В литературе описано более 100 полиморфных маркеров различных заболеваний. Большой научный интерес был связан с изучением нескольких полиморфных участков данного гена. Имеются

данные о  $rsNOS4a\backslash4b$ , состоящем из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) повторяющихся единиц длиной 27 п.н. и однонуклеотидном полиморфизме (G\T) в положении 894 в экзоне 7, которому соответствует аминокислотный полиморфизм в положении 298(Glu298Asp) [112]. В небольшом количестве работ есть данные о влиянии на биодоступность NO при мутации тимина на цитозин в позиции 786 в 5-фланкирующей области промотора гена NOS3 (rs 207044). При замене аминокислотного основания тимин на цитозин активность гена снижается. Активация экспрессии гена с увеличением синтеза оксида азота в физиологических условиях происходит при гипоксии, физических нагрузках, а также стрессе. Обнаружено, что полиморфизм T(-786)C гена эндотелиальной синтазы азота взаимосвязан с поражением коронарных артерий. У носителей полиморфизма CC риск раннего развития коронарного атеросклероза выше [13]. Так же у носителей аллели C обнаружен высокий риск развития инфаркта миокарда и кардиоренального синдрома [13].

Согласно литературным данным, генетический риск развития диабетических осложнений неоднозначен. Описаны исследования повышения риска диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа у носителей гомозиготного генотипа CC с полиморфным вариантом T(786)C гена NOS3 по сравнению с носителями генотипов TC и TT. Однако взаимосвязи не найдено между развитием ДПН у пациентов СД 1 типа с мутацией T(786)C гена NOS3 [13]. Ряд авторов описывают, что носители полиморфизма 786C/T европеоидной расы с СД 1 имеют предрасположенность к развитию диабетической ретинопатии [13, 134]. При анализе генетической предрасположенности к развитию диабетической нейропатии у пациентов СД 1 и 2 типа, выявлена ассоциация только у СД 2 типа с аллелей С.

Имеются исследования взаимосвязи полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота и различных микрососудистых осложнений СД 2 типа. Так выявлено, что аллель С 786 T>C регистрировалась чаще у больных с нефропатией у пациентов с СД 2 типа и была ассоциирована с риском развития нефропатии у больных СД 2 типа. [198]. В то же время другими авторами не замечена связь между 894G>T,

786T>C, 27-bp-VNTR полиморфизмом eNOS у больных СД 2 типа [21]. Результаты метаанализа, проведенного группой других исследователей (Гонконг, 2011), включавшего 3893 пациента с ДН и 3161 пациента контрольной группы (с СД, без нефропатии) также показали, что полиморфизм гена eNOS, а именно G894T и T786C, больше значим для азиатской популяции, чем для лиц европеоидной расы [12]. По данным некоторых работ выявлено, что наличие С аллели T786C может быть защитным фактором от пролиферативной диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа. [13, 150]. По данным метаанализа, опубликованного в 2012 г., который включал 21 клиническое исследование, выявлено, что наличие С аллели T-786C может быть защитным фактором от пролиферативной диабетической ретинопатии [12].

Учитывая приведенные данные, вызывает большой интерес изучение возможного участия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота NOS3(C786T) при формировании поражения миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа.

Известно, что в митохондриях происходит синтез 95% клеточной энергии (в виде молекул аденозинтрифосфорной кислоты или АТФ), поддерживающей все жизненно важные процессы в организме. Когда митохондрии не работают, в клетке вырабатывается все меньше и меньше энергии, что приводит к нарушению ее функции. Выявлено множество заболеваний, связанных с мутациями или нарушением репликации митохондриальной ДНК. При этом больше всего страдают клетки головного мозга, скелетной мускулатуры, сердца, печени, почек, эндокринной и дыхательной систем. Особого внимания заслуживает изучение митохондриальной ДНК (мтДНК). Процесс репликации и репарации мтДНК осуществляется с помощью митохондриальной ДНК полимеразы, которая состоит из двух субъединиц. Каталитическая часть кодируется геном POLG1 на хромосоме 15q25, а дополнительная кодируется геном POLG2 на хромосоме 17q23-24 [68].

При изучении данных о полиморфизме T(-365)C гена POLG1 обнаружены противоречивые данные. Так Ashley N., O'Rourke A., Smith C. (2008) в своей работе описывают многообразное поражение различных органов и систем: нервной,



скелетных мышц, печени при дефектах гена POLG1 [128, 133]. Мутация данного гена может вызывать различные клинические варианты симптомов (POLG-синдромы), которые чаще наследуются аутосомно-рецессивно [143].

Согласно данным Спициной Е.В. (2008), у больных сахарным диабетом 1 типа риск развития диабетической полинейропатии выше у носителей аллели С, а аллель Т при СД носит протективный характер. Автор объясняет это нарушением репликации матричной ДНК. Данные нарушения можно связать с развитием оксидативного стресса на фоне гипергликемии у больных СД 1 типа [113].

В более поздних работах исследователями было выявлено более 250 зародышевых и соматических мутаций в POLG-1 [22, 143]. Известно, что полиморфные мутации аллельной частоты SNP в зародышевой линии в POLG-1 снижают содержание мтДНК, системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS), генерирующей большую часть клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. Также выявлено влияние мутаций POLG-1 на возникновение нескольких митохондриальных заболеваний. [113, 128, 143, 204]. В частности, об этом говорят Tang S., Wanq J., Lee N. C (2011). Авторы провели исследование мутаций в гене POLG1, кодирующем каталитическую субъединицу белка ДНК-полимеразы гамма (Pol- $\gamma$ ), в результате которого было обнаружено, что данные мутации являются наиболее частыми причинами митохондриальных болезней как у взрослых, так и у пациентов детского возраста [68].

Таким образом, влияние генных полиморфизмов на возникновение поражений сердца у больных сахарным диабетом 1 типа изучено недостаточно и представляет серьезный научный и клинический интерес. При этом есть данные о том, что носители генотипа СС полиморфизма T(-786)C гена NOS3 подвержены ранним проявлениям заболеваний коронарных артерий. Также имеются исследования взаимосвязи полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота и различных микрососудистых осложнений СД 2 типа. Серьезный интерес исследователи проявляют к вопросам изучения возможного участия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота NOS3(C786T) при формировании поражения миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Критерии включения и дизайн исследования

В диссертационном исследовании использованы результаты обследования 190 пациентов. Набор исследуемой группы проводился на базе эндокринологического отделения Краевой клинической больницы г. Чита (главный врач – В.А. Шальнёв), в подразделениях ГУЗ «КМЦ г. Читы», на кафедре госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии (ректор – д.м.н., доцент Зайцев Д.Н.) с 2012 г. по 2019 г. Исследования согласовано локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА, протокол №57 от 13.11.2013 г. Среди пациентов 140 лиц имели сахарный диабет 1 типа и 50 человек составляли контрольную группу практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Все лица, участвующие в исследовании, были информированы о проводимом исследовании и подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

#### ***Критерии включения в исследование:***

Верифицированный диагноз сахарного диабета 1 типа, согласно критериям, принятым ВОЗ.

Больные сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания более трех лет.

Возраст больных от 16 до 40 лет.

#### ***Критерии исключения из исследования:***

1. Отказ пациента от исследования;
2. Период беременности и лактации;
3. Сахарный диабет 2 типа и специфические типы диабета (генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток, генетические дефекты действия инсулина, заболевания экзокринной части поджелудочной железы, эндокринопатии);
4. Острые осложнения сахарного диабета в течение 2 месяцев;

5. Онкологические заболевания (любой локализации);
6. Хронические и острые воспалительные заболевания;
7. Заболевания сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, ИБС, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия);
8. Тяжелые нарушения ритма сердца;
9. Артериальная гипертензия любого генеза;
10. ХОБЛ;
11. Почечная и печёночная недостаточность;
12. Нейропатия недиабетического генеза;
13. Применение антиаритмических препаратов;
14. Аутоиммунные поражения соединительной ткани;
15. Болезни крови;
16. ОНМК;
17. Бронхиальная астма;
18. Заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией;
19. Наличие патологии функции щитовидной железы, надпочечников, паращитовидных желез;
20. Хронический алкоголизм.

Согласно с указанными критериями включения и исключения выполнялся отбор больных с сахарным диабетом 1 типа, с последующим одномоментным исследованием и оценкой клинических показателей, результатов лабораторных исследований, данных инструментального обследования.

## **2.2 Методы исследования**

Всем участникам исследования выполнялись следующие обследования: детальный сбор анамнеза и жалоб, антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, определение ИМТ), определение физикальных данных (пульс, АД).

Комплексное лабораторное и инструментальное обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, креатинин,

мочевина, глюкоза, билирубин, общий белок, холестерин), липидный спектр, гликированный гемоглобин, ионограмма, МУА мочи, стандартное ЭКГ, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование, осмотр окулиста, невролога.

### Эхокардиографическое исследование

Эхокардиография сердца была проведена на аппаратах «AcusonSC 2000» и «VividE9», согласно стандартной методике исследования.

В процессе ультразвукового исследования сердца определялись:

- Размер правого предсердия в диастолу по длинной оси и в 4-х камерной позиции по ширине и длине, мм;
- Индекс объема правого предсердия, рассчитанный по формуле  $ИОЛП = \text{объем левого предсердия} / \text{площадь поверхности тела (в м}^2\text{)}$ ;
- Конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) мм;
- Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) мм;
- Расчёт КСО и КДО проводился по формуле с учетом площади поверхности тела:  $КСО/ППТ$  и  $КДО/ППТ$  мл/м;
- При помощи формулы Teichgolz вычислялся КСО и КДО, мл:  
 $КСО = 7.0 / (2.4 + КСР) * КСР^3$   
 $КДО = 7.0 / (2.4 + КДР) * КДР^3$ ;
- $ФВ = (КДО - КСО) / КДО * 100\%$  ;
- Толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖП и ТЗС ЛЖ, соответственно), мм;
- Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ):  
 $ИОТС ЛЖ = 2 * ТЗСд / КДР ЛЖ$  [18];
- Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) высчитывалась согласно формуле по формуле R. Devereux и N. Reichek [18]:  
 $ММЛЖ = 1,04 * [(ТМЖПд + ТЗСд + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ ;

Показатели: у женщин 162 г, у мужчин до 180 г приняты за верхние границы нормы [18].

- Индекс массы миокарда ЛЖ:  $ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ, г/м^2$

За норму взято  $95г/м^2$  для женщин и  $115г/м^2$  для мужчин [18].

- Систолическое укорочение, %:

$$СУ = [(КДР ЛЖ - КСР ЛЖ) / КДО] \times 100\%.$$

Показатели для оценки диастолической функции левого [5, 18]:

- скорость наполнения ЛЖ в раннюю диастолу (максимальная скорость потока быстрого наполнения) (E), м/с;
- скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий (максимальная скорость потока атриального наполнения) (A), м/с;
- отношение E/A, усл. ед.;
- e' - усредненная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, м/с.
- E/e' - соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, усл. ед.;
- TR - максимальную скорость трикуспидальной регургитации, м/с.
- время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe), (фаза медленного наполнения - ФМН), мс.;
- время изоволюметрического расслабления (IVRT, ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс [5, 18].

Критерии диагностики типов диастолической дисфункции левого желудочка:

- нормальный тип:  $E/A = 0,8 - 2,0$ ;
- 1 степень (замедленное расслабление): или  $E/A < 0,8$ ;  $E < 50$  см/сек; или если имеется хотя бы один из нижеперечисленных трех критериев:  $E/e' > 14$ ;  $ИОЛП > 34$  мл/м<sup>2</sup>;  $TR > 2,8$  м/с;
- 2 степень (псевдонормальный тип): если имеются хотя бы два критерия из нижеперечисленных трех:  $E/e' > 14$ ;  $ИОЛП > 34$  мл/м<sup>2</sup>;  $TR > 2,8$  м/с

- 3 степень (рестрикция): E/A > 2,0. [5, 18, 75].

### **Анализ оценки вариабельности ритма сердца**

Для оценки вариабельности ритма сердца (BPC) проводили ХМ-ЭКГ на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб) и "Rozinn" (США) с одноименным программным обеспечением. Холтеровское мониторирование проводилось в условиях свободной активности пациента непрерывной записи электрокардиограммы, для оценки сердечный ритм пациентов в дневное и ночное время суток [34, 76, 130, 161, 162, 205].

### **Определение показателей эндотелиальной дисфункции**

Материалом для исследования служила венозная кровь. Для оценки функции эндотелия определяли следующие показатели: растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1); растворимый sE-selectin; растворимый sP-selectin. Определение уровня селектинов и молекулы клеточной адгезии в сыворотке крови проводилось на аппарате Автоматического ИФА-анализатора с использованием готовых наборов для «Биохиммак».

Для определения уровня оксида азота в сыворотке крови использовался тестовый готовый набор Catalog Number KGE001 Catalog Number SKGE001 Catalog Number PKGE001. Процесс определения количества NO проводится с помощью реакции Грисса и основан на ферментном превращении нитрата в нитрит в депротеинизированной плазме. Так как на уровень эндогенного оксида азота влияют некоторые пищевые продукты: рыба, мясо, колбасные изделия, зеленый чай, пациентам за 18 часов до исследования рекомендовано соблюдение диеты с ограничением данных продуктов.

## Определение генетического полиморфизма.

У 124 пациентов определены полиморфные варианты гена оксида азота NOS3 (C786T) и гена ДНК полимеразы гамма1 POLG 1 T(365)C. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся методом ПЦР с использованием наборов для определения полиморфизмов в геноме человека НПФ «Литех» (мутация-1 синтазы окиси азота 3) (Москва). Амплификацию фрагментов генов проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск).

### 2.3 Статистическая обработка

В данной работе полученные данные статистически обработаны с использованием специализированных программ Statistics 21.0 и отображены в виде медианы (Me) 25 и 75 перцентилей. При анализе вариационных рядов нами были протестированы на нормальность с применением критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении 3-х показателей и более применялся непараметрический критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков. Для сопоставления 2 групп использовался критерий Манна –Уитни [6, 26].

Анализ качественных показателей проводился с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для четырехпольных таблиц использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса [6, 26]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Оценку распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с использованием критерия  $\chi^2$  [22]. При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий  $\chi^2$ . Отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI 95%).

Для построения прогностической модели применялся метод бинарного логистического анализа с пошаговым исключением признаков, проведенных при помощи языка R [6, 27]. Для каждого прогнозируемого события применяли различные наборы потенциальных предикторов на входе. Точность прогноза

рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика больных

В исследование вошло 140 больных с СД 1 типа. Все пациенты разделены на 3 группы: с диабетической кардиоваскулярной нейропатией, с диабетической кардиомиопатией и пациенты без данных осложнений. Возраст пациентов был от 16 до 40 лет (среднее значение 34 года), из которых 68 женщин и 72 мужчины. Всем пациентам, участвующим в исследовании диагноз подтвержден данными уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, С-пептида и анамнеза [3, 4].

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Контроль n=50	Больные СД 1 типа n=140	p
Гликированный гемоглобин (%)	5,1 [4,85;5,5]	8,2[7,0;10] <sup>1</sup>	p=0,001
Возраст (лет)	34 [24,5;40]	34[24,5;40]	p=0,4
Мужчины	46,3% (23)	48,6% (72)	p=0,5
Женщины	53,7% (27)	51,4% (68)	p=0,7

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

Согласно данным таблицы 1, средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД 1 типа составил 8,2%. Контрольная группа значимо не отличалась от исследованной группы лиц с сахарным диабетом по полу и возрасту [70, 77].

Для выявления и анализа возможных диабетических осложнений всем больным СД 1 типа проведено определение микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации, офтальмоскопия на расширенном зрачке с описанием глазного дна, и осмотр неврологом на выявление диабетической нейропатии.

Согласно алгоритмам диагностики и лечения сахарного диабета, выделяют следующие стадии диабетической ретинопатии (ДР): [3,4.]:

- Непролиферативная стадия сопровождается выявлением мелких интравитреальных кровоизлияний, микроаневризм, отека сетчатки, возможно наличие мягких и твердых экссудатов. Диабетический макулярный отек.
- Препролиферативная стадия ретинопатии характеризуется присоединением к вышеописанным проявлениям изменение хода вен: извитость, четкообразность, петли. Возможно появление крупных ретинальных геморрагий.
- При пролиферативной стадии отмечается: появление новых сосудов в области зрительного нерва, кровоизлияния по всему полю сетчатки: интравитреальные, ретинальные, преретинальные, формирование фиброза по ходу новообразованных сосудов и в местах геморрагий. Возможен макулярный отек.
- Терминальная стадия характеризуется: образованием новых сосудов в области угла передней камеры глаза, приводящим к появлению вторичной глаукомы, образованием витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящим к отслойке сетчатки. Возможен макулярный отек [3, 4].

Диабетическая нефропатия включает определение уровня СКФ и микроальбуминурии.

Стадии хронической болезни почек по данным скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) представлены в таблице 2.

## Стадии ХБП

C1	Высокая или оптимальная	$\geq 90$
C2	Незначительно снижена	60-89
C3А	Умеренно снижена	45-59
C3Б	Существенно снижена	30-44
C4	Резко снижена	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	$\leq 15$

Классификация диабетической нефропатии в зависимости от альбуминурии:

- Норма или А1: СЭА <30мг/24 часа, А/Кр <3мг/ммоль;
- Умеренно повышена или А2: СЭА 30 – 300 мг/24часа, А/Кр <3-30мг/ммоль;
- Значительное повышение или А3: СЭА >300 мг/24часа, А/Кр >30мг/ммоль;

Где СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин.

### Методы расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

СКФ вычисляется с учетом креатинина плазмы с использованием валидизированной формулы. Нами применялась формула СКD-EPI, так как она наилучшим образом соотносится с референтными (клиренсовыми) методами определения).

Формула СКD-EPI:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^\alpha \times$$

$$\times [\text{max креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^{-1.209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times$$

$$\times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1.159 \text{ (для представителей негроидной расы)}, \text{ где}$$

$$\text{k}=0,7 \text{ для женщин и } 0,9 \text{ для мужчин; } \alpha = -0,329 \text{ для женщин и } -0,411 \text{ для}$$

мужчин; креатинин (мкмоль/л)=креатинин (мг/дл)×88,4 [4].

Диабетическая нейропатия подразделяется на периферическую (дистальную) полинейропатию и висцеральную (автономную) нейропатию.

Диабетическая дистальная нейропатия включает:

- При поражении тонких нервных волокон происходит развитие сенсорной нейропатии, которая включает тактильную, вибрационную, болевую, температурную и проприоцептивную чувствительность. Нарушение тактильной чувствительности выявляется с помощью касания монофиламентом в области головок плюсневых костей и дистальной фаланги большого пальца; вибрационной – с использованием градуированного камертона на первой плюсневой кости с медиальной поверхности; болевой – уколом неврологической иглой; проприоцептивной – проведением сгибательных движений в суставах стоп в горизонтальном положении с закрытыми глазами; температурной – с помощью прикосновения теплым/холодным предметом (ТипТерм).
- Моторная нейропатия развивается при повреждении толстых нервных волокон и проявляется мышечной атрофией. Также она выявляется при снижении сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного) при их проверке с помощью неврологического молоточка.
- Смешанная сенсомоторная форма.

Висцеральная (автономная) нейропатия классифицируется как:

- бессимптомная гипогликемия;
- гастроинтестинальная форма, проявляющаяся тошнотой, болью в животе, дисфагией, чередованием диареи и запоров; ночной диареей; ощущением тяжести в желудке; болью и тяжестью в правом подреберье;
- урогенитальная форма, признаками которой являются непроизвольное мочеиспускание, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция;
- кардиоваскулярная форма [4].

Для выявления кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии проводились функциональные пробы согласно клиническим рекомендациям. [4]. Мы определяли следующие тесты:

- 1) определение числа сердечных сокращений в покое: для КАН характерно увеличение ЧСС более 100 уд./мин;
- 2) определение ЧСС при медленном глубоком дыхании в лежачем положении (6 дыхательных движений в минуту). При этом разница более 15 уд./мин. считается нормой. Автономная нейропатия выявляется при разнице менее 10 уд./мин.
- 3) Реакция ЧСС в ответ на ортостатическую пробу: во время продолжительного мониторирования ЭКГ интервалы R–R измеряются через 15 и 30 ударов сердца после вставания, а отношение 30:15 составляет более 1,03. При отношении 30:15 менее 1,0 диагностируется КАН.
- 4) Проба Вальсальвы: надувание пациента во время мониторирования ЭКГ. Определяется коэффициент равный отношению самого длинного интервала R–R к самому короткому R–R во время нагрузки. Норма  $>1,20$ . Коэффициент  $<1,20$  предполагает о наличии автономной нейропатии.
- 5) Определялась реакция систолического АД в ответ на ортостатическую пробу: пациенту в горизонтальном положении производится измерение АД, после чего проводят повторное измерение через 2 мин после смены положения тела. При снижении артериального давления менее 10 мм рт.ст. – норма. Пограничные результаты:  $\downarrow$  10 до 29 мм рт.ст.. ДАН  $\downarrow$  на тридцать мм рт.ст. и более.

Диагноз кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии подтверждается при обнаружении трех положительных диагностических проб.

Так, как клинические признаки диабетической кардиомиопатии весьма неспецифичны, для верификации диагноза нами использована эхокардиография. Выявление диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, расценивалось нами как наличие диабетической кардиомиопатии, при учете критериев исключения.

Пациенты во всех группах на момент включения в исследование получали базис-болюсную инсулинотерапию, ингибиторы АПФ (периндоприл, рамиприл) в нефропротективной дозе.

На момент включения в исследование пациенты не получали сулодексид.

### 3.2 Распространенность осложнений сахарного диабета 1 типа

В таблице 3 представлены данные по распространенности осложнений у пациентов с СД 1 типа, полученные в результате исследований. Из нее видно, что чаще всего встречается такое осложнение как хроническая болезнь почек (ХБП). Оно было обнаружено у 82,3% лиц (115 человек) от общего количества больных СД 1 типа. Среди пациентов указанной группы диабетическую ретинопатию 1 степени имели 32 человека, что составило 22,6% от общего количества лиц с СД 1 типа, а 2 степени – 7 человек (4,8% от общего количества больных). Диабетическая автономная нейропатия кардиоваскулярной формы выявлена у 42,1% лиц, что составляет 59 человек, а сенсомоторной формы у 61,3%, то есть у 86 пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа

Параметры	Контрольная группа n=50чел.	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа n=140 чел.	p
Осложнения			
Возраст	34 [24,4;40,2]	32 [26,7;40,3]	p=0,347
Гликированный гемоглобин	5,1 [4,8;5,5]	8,7 [7,6;10,0]	p=0,002
ХБП С1-3а А2, чел, %	-	115 (82,3%)	p=0,047

ДР, 1 ст., чел,%	-	32 (22,6%)	p=0,003
ДР, 2 ст., чел,%	-	7 (4,8%)	p=0,0011
ДР, 3 ст., чел,%	-	-	-
ДР, терминальная глаукома, чел,%	-	-	-
ДПН, сенсомоторная форма, чел,%	-	86 (61,3%)	p=0,012
ДАН кардиоваскулярная форма, чел %	-	59 (42,1%)	p=0,011

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

В таблице 4 представлена клиническая характеристика пациентов СД 1 типа с учетом длительности заболевания и наличия осложнений.

Таблица 4

Особенности распространённости диабетических осложнений в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа

	Контроль (n=50)	Больные СД 1 типа (n=140)			p
		длительность 3 - 5 лет (n=26)	Длительность 5 - 10 лет (n=72)	длительность более 10 лет (n=42)	
Возраст	34 [22,4;38,1]	29 [25;31,3]	31,5 [25;36,3]	32 [24,4;38,2 ]	p=0,347
Гликированный гемоглобин	5,1 [4,8;5,5]	8,1 [7,6;10,0]	8,5 [7,6;10,0]	9* [7,6;10,0]	p=0,002
Нефропатия, абс., %	-	-	22 (30,3%)	21 (50%)	p=0,048
ДР, 1 ст,	-	-	6 (7,6%)	27 (63,9%)	p=0,001
ДР, 2 ст	-	-	-	7 (16,7%)	p=0,001
ДПН, сенсомоторная форма, %	-	5 (18,2%)	39 (54,5%)	42 (96%)	p=0,001
ДАН, кардиоваскулярная форма, %	-	-	29 (40,9%)	37 (88,9%)	p=0,001 p=0,005

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении основных групп.

Нами выявлено, что средний показатель гликированного гемоглобина у всех больных превышал показатели целевого диапазона и составлял 8,5% как у лиц со стажем сахарного диабета от 3 до 5 лет, так и у пациентов со стажем от 5 до 10 лет. У больных, имеющих стаж болезни более 10 лет, обнаружено статистически значимое повышение уровня гликированного гемоглобина до 9%. (табл. 4).

### **3.3 Показатели эхокардиографического обследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа**

В медицинском научном сообществе активно изучаются причины развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. В то же самое время при СД 1 типа проведено недостаточно исследований, посвящённых сердечной недостаточности.

В данной работе мы проводили эхокардиографию для оценки наличия поражений сердца у пациентов с СД 1 типа. При этом учитывались критерии исключения, определялась диастолическая функция ЛЖ и возникающие структурно-функциональные нарушения.

Проведенная эхокардиография у лиц с сахарным диабетом 1 типа показала, что при сравнении с данными группы здоровых лиц не было выявлено показателей, отличающихся от нормы (табл. 5).



Морфофункциональные показатели левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группой контроля Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Больные сахарным диабетом 1 типа (n=140)	p
КДР ЛЖ, мм	47,1 [43,6; 49,6]	46,1 [44,1; 47,4]	p=0,0831
КДО ЛЖ, мл	98,6 [83,1; 113,6]	94,1 [81; 103]	p=0,092
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	21,5 [16,8; 25,9]	29,4[25,8; 33,3]	p=0,0011
МЖП, мм	9,1 [8,6;9,1]	10,1 [9,1; 10,4]	p=0,012
ЗСЛЖ ЛЖ, мм	9,1 [8,6;9,6]	9,4 [8,4; 10,6]	p=0,06
ФВ, %	72,1 [70,1; 75,2]	69,1 [65,1; 71,1]	p=0,02
ТР, см/с	225 [212; 238]	293[281; 303]	p=0,0013
ММ ЛЖ, г	134,1 [120,2; 141,1]	144,4 [131,1; 159,1]	p=0,033
ИММ ЛЖ, г/ м <sup>2</sup>	78,7 [74,1; 86,3]	86,9 [83,1; 94,2]	p=0,004
ИОТС ЛЖ	0,39	0,412	p=0,014

Примечание: p-статистическая значимость отличий при сравнении с контролем.

Для выявления диастолической дисфункции были исследованы показатели трансмитрального кровотока, определены следующие параметры: А - скорость потока артериального наполнения, см/с; Е - скорость потока быстрого наполнения, см/с; Е/А – отношение скоростей потоков быстрого и артериального наполнения, ед; DTE - время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, мс; IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс.

У 34 пациентов с СД 1 типа была обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка.

Данные по количеству пациентов с сахарным диабетом 1 типа с выявленной диабетической кардиомиопатией и без таковой, представлены в таблице 6. Из нее видно, что осложнение в виде кардиомиопатии встречается у 34 больных СД, что

составляет 24,3% от общего количества лиц с СД 1 типа. Соответственно, пациентов без данного осложнения – 75,7% от общего количества больных (табл. 6).

Таблица 6

Диабетическая кардиомиопатия у больных сахарным диабетом 1 типа  
молодого возраста

	Пациенты СД 1 типа с диабетической кардиомиопатией	Пациенты с СД 1 типа без диабетической кардиомиопатии	p
Количество	34	106	p<0,001

Обнаружилось, что, несмотря на выявленную кардиомиопатию, у больных сахарным диабетом 1 типа с данным осложнением, не изменились размеры таких параметров как КДР ЛЖ (p>0,05), КДО ЛЖ (p>0,05), МЖП (p>0,05), ЗСЛЖ (p>0,05), ФВ (p=0,022) (табл. 7).

Выявлено, что у лиц с СД, имеющих диабетическую кардиомиопатию, скорость трикуспидальной регургитации (ТР) превышает данный параметр у пациентов без нее (p<sub>1</sub>=0,02) (табл. 7).

Таблица 7

Данные эхокардиографического обследования пациентов с сахарным диабетом 1 типа при наличии или отсутствии диабетической кардиомиопатии (Me [25;75])

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Больные сахарным диабетом 1 типа (n=140)		Достоверность различий между группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		Больные без кардиомиопатии (n=106)	Больные с кардиомиопатией (n=34)	
КДР ЛЖ, мм	47,1 [43,6;49,7]	44,91 [43,2; 48,1]	43,83 [41,78; 46,4]	p=0,06
КДО ЛЖ, мл	98,7 [83,1;113,47]	96,7 [80,1; 103,8]	82,6 [80,1;103,2]	p=0,133
МЖП, мм	9,0 [8,4;9,1]	8,1 [8,0; 9,89]	8,94 [8,4;10,6]	p=0,065
ЗСЛЖ ЛЖ, мм	9,1 [8,4;9,6]	9,0 [8,1; 10,1]	10,1 [8,1;10,6]	p=0,46

ФВ, %	72,0 [69,86;75,1]	70,1 [66,4; 72,6]	69,1 [63,6; 73,1]	p=0,039 p <sub>1</sub> =0, 012
ТР, см/с	225 [212; 240]	228[216; 245]	292 [279; 305]	p=0,001 p <sub>1</sub> =0,02
ММЛЖ, г	135,2 [120,2;141,1]	137,6 [120,6;155,7]	145,61 [125,2;162,3]	p=0,035 p <sub>1</sub> =0, 026
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,4 [74,1;86,2]	87,1 [82,2;95,1]	87,6 [84,4;93,1]	p=0,002 p <sub>1</sub> =0, 044
ИОТС ЛЖ	0,39	0,43 [0,36; 0,45]	0,43 [0,35; 0,49]	p=0,011 p <sub>1</sub> =0, 028

Примечание: p – статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем;

p<sub>1</sub>– статистическая значимость отличий при сравнении группы с группой пациентов с отсутствием КМП.

После анализа вышеперечисленных параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в группе пациентов с диабетической КМП были выявлены три типа спектра, при этом гораздо чаще встречался тип нарушения релаксации (1 тип). Он был обнаружен у 55,9% (у 19 пациентов). Псевдонормальный тип определен у 10 больных (29,4%), 5 пациентов составляли группу с рестриктивным типом (14,7%).

В результате проведенного эхокардиографического обследования пациентов с сахарным диабетом 1 типа получены данные по распределению пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией по наличию диастолической дисфункции левого желудочка (диаграмма 1). Выявлено 59 пациентов с ДКАН, среди которых обнаружено 34 пациента с диастолической дисфункцией левого желудочка, что составляет 57,6% от общего количества пациентов, страдающих ДКАН.



Диаграмма. 1. Диаграмма распределения пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией по наличию диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) ( $p=0,032$ ).

Рассматривая клиническую характеристику пациентов, больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией и без нее, представленные в таблице 8, очевидно, что лица обеих подгрупп сопоставимы по возрасту и полу. При этом не наблюдалось различий по частоте таких осложнений СД 1 типа как диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия и полинейропатия. Выявлено, что уровень гликированного гемоглобина был выше в группе больных сахарным диабетом с кардиомиопатией (табл. 8).

Таблица 8

Распространенность осложнений у лиц с сахарным диабетом  
с кардиомиопатией и без нее

Группы/ Показатели	Контроль (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа1		p
		с ДКМ (n=34)	без ДКМ (n=106)	
Возраст, лет	34 [24,7;40]	32,0 [26,6;40]	31,0 [27;40]	p=0,14
Гликированный гемоглобин, HbA1c (%)	5,1 [4,79;5,54]	8,5 [7,77; 9,21]	7,1 [6,79; 7,12]	p=0,02;
Диабетическая ангиоретинопатия (%)	-	52% (18)	44% (47)	p=0,07
Диабетическая нефропатия (%)	-	45% (16)	41% (44)	p=0,058
Диабетическая полинейропатия (%)	-	78% (27)	80% (84)	p=0,05
Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (%)	-	100% (34)	28% (32)	p=0,0009

Примечание: n – количество обследованных лиц; p – значимость различий между всеми группами, p1- значимость различий по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании изучена распространенность диабетической кардиомиопатии у больных с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности протекания болезни. Обнаружено, что указанное осложнение наиболее распространено у лиц со стажем СД 1 типа более 10 лет, а именно у 57,1% лиц из названной подгруппы (табл.9).

Таблица 9

Распространенность диабетической кардиомиопатии у больных сахарным  
диабетом в зависимости от стажа заболевания

	Пациенты с СД 1 типа (стаж до 5 лет) n=26	Пациенты с СД 1 типа (стаж от 5 до 10 лет) n=72	Пациенты с СД 1 типа (стаж более 10 лет) n=42	p

Больные с диабетической кардиомиопатией, n-34	-	10	24	p=0,002
Больные без диабетической кардиомиопатией, n-106	26	62	18	p=0,02

Примечание: p - статистическая значимость отличий

### 3.4 Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

В процессе обследования лиц с СД 1 типа проведено исследование маркеров эндотелиальной дисфункции, в результате которого у всех пациентов с указанным заболеванием выявлено увеличение содержания молекул межклеточной адгезии sICAM-1 (табл. 10).

У больных сахарным диабетом 1 типа данный параметр на 36,65% выше по сравнению аналогичным показателем в группе здоровых лиц (p=0,012). Также обнаружено увеличение уровня селектинов при сравнении с показателями в контрольной группе, в частности sE-selectin на 63,75% (p=0,041), sP-selectin на 16,7% (p=0,003) (табл. 10).

Таблица 10

Содержание молекул межклеточной адгезии в крови у больных сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы испытуемых Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа n=26	Пациенты с СД 1 типа n=124	Достоверность различий между группами
sE-selectin (нг/мл)	32,62[27,44;46,62]	53,41[32,19;64,58]	p=0,041
sP-selectin (нг/мл)	195,22[151,1;218,3]	228,1[181,4;318,5]	p=0,003
sICAM-1 (нг/мл)	387,3[323,5;517,7]	525,3[422,5;686,3]	p=0,012

Примечание: p- статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

Для того чтобы выявить зависимость между стажем сахарного диабета 1 типа и показателями эндотелиальной функции, в нашем исследовании исследуемые группы были разделены на подгруппы с длительностью СД до 5-ти лет, 5-10 лет и более 10 лет. При анализе содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от длительности заболевания нами выявлены следующие изменения: уровень sP-selectin не имел статистически значимой разницы (табл. 11).

Из таблицы 11 следует, что содержание молекулы межклеточной адгезии и sE-selectin у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с любой длительностью болезни выше, чем у представителей контрольной группы. sICAM-1 при стаже заболевания свыше 10 лет на 60% выше, чем у контроля, в то время как при стаже 5-10 лет и менее 5 лет – на 15% ( $p=0,014$ ). sE-selectin у лиц со стажем СД 1 типа более 10 лет превышает указанный показатель у группы контроля на 39%, тогда как при длительности диабета 5-10 лет – на 15%, а при стаже менее 5 лет – на 34% ( $p=0,03$ ) (табл. 11).

Более высокий уровень содержания sICAM-1 получен при стаже сахарного диабета 1 типа более 10 лет в сравнении со стажем 5-10 лет (39%) и менее 5 лет (39%) ( $p=0,02$ ). Содержание sE-selectin в сыворотке крови больных СД 1 типа с длительностью заболевания более 10 лет превышает величину указанного параметра у лиц со стажем 5-10 лет на 21%, а в сравнении с пациентами, имеющими стаж болезни менее 5 лет – всего на 4%. В группе больных с длительностью диабета от 5 до 10 лет уровень sE-selectin ниже, чем аналогичный показатель в группе со стажем менее 5 лет на 15% ( $p=0,04$ ) (табл. 11).

Таблица 11

Показатели эндотелиальной дисфункции в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа

Показатели	Контроль n=26	Больные СД 1 типа			p
		Стаж до 5 лет n=26	Стаж 5-10 лет n=72	Стаж более 10 лет n=42	
sE-	31,7	42,5	36,3	44,1 [34,6; 61,2]	$p=0,03$ $p_1=0,04$

selectin (нГ/мл)	[27,3; 45,7]	[29,9; 53,2]	[29,7; 57,6]		
sP- selectin (нГ/мл)	186,4 [52,1; 216,2]	238,5 [180,3; 315,4]	211,4 [162,6; 309,7]	219,3 [201,8; 317,7]	p=0,07
sICAM-1 (нГ/мл)	383 [324,2; 516,8]	442,0 [365,2; 633,3]	441,2 [338,3; 588,7]	612,4 [449,8; 723,3]	p=0,014 p <sub>1</sub> =0,02

Примечание: p- статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

p<sub>1</sub> - статистическая значимость отличий при сравнении группы со стажем до 5-10 лет и группой со стажем менее 5 лет.

Было проведено исследование указанных параметров у лиц с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия и отсутствия кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии (табл. 12). В результате выявлено, что больные без диабетической автономной нейропатии имеют содержание sE-селектина на 50,6% выше, чем пациенты контрольной группы, а лица с сахарным диабетом с диабетической автономной нейропатией – на 58,5% больше по сравнению с данным показателем у здоровых испытуемых (p=0,029). Уровень sP-selectin у больных СД 1 типа без диабетической автономной нейропатии был выше указанного показателя среди когорты здоровых испытуемых на 21,5%, а при наличии указанного осложнения – на 20,6% (p=0,021). У больных с КДАН концентрация молекулы межклеточной адгезии-1 была выше значений указанного параметра у лиц из контрольной группы на 28%, а у пациентов без КДАН – на 36,5%. (p=0,011) [77,82,103].

При сравнении вышеуказанных показателей между группами пациентов с сахарным диабетом 1 типа с диабетической автономной нейропатией и без нее, было обнаружено, что уровни sE-selectin в 1 группе выше на 5% (p=0,032), а уровень sICAM-1 выше на 6,5% (p=0,025). Отличий такого параметра как sP-selectin в указанных подгруппах не было обнаружено. (p=0,06) (табл. 12).

Таблица 12



Показатели селектинов и молекулы клеточной адгезии у больных сахарным диабетом 1 типа при наличии и отсутствии кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии

Показатели эндотелиальной дисфункции	Контроль n=26	Лица с СД 1 типа с диабетической автономной нейропатией n=59	Лица с СД 1 типа без диабетической автономной нейропатией n=65	Достоверность различий между группами
sE-selectin, (нг/мл)	31,9[27,55; 45,72]	50,37[32,12; 63,67]	47,85[29,69; 58,84]	p=0,029
sP-selectin, (нг/мл)	186,16[152,1; 215,9]	224,69[182,19;312]	226,39[188,18; 312]	p <sub>1</sub> =0,06
sICAM-1, (нг/мл)	383,27[324,45; 516,69]	523,26[422,85; 684,17]	491,4[386,4; 725,5]	p=0,011

Примечание: p-статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.  
p<sub>1</sub>-статистическая значимость отличий при сравнении группы с группой пациентов с КДАН.

В работе исследованы маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД 1 типа с нарушением релаксации левого желудочка и без данного осложнения (табл. 13). У всех без исключения групп лиц с диабетом сывороточные концентрации sE-selectin, sP-selectin и sICAM-1 были выше перечисленных показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Из данных таблицы 13 видно, что уровень sE-selectin был больше у лиц без дисфункции диастолы на 28,93% ( $p = 0,019$ ), а в группе пациентов с данным осложнением – на 55,6% по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,0036$ ). Показатели sP-selectin в крови лиц с СД 1 типа без поражения сердца и в группе с наличием диастолической дисфункции левого желудочка достоверно значимо не менялся ( $p = 0,9$ ). Концентрация молекулы межклеточной адгезии-1 у пациентов с СД 1 типа, не имеющих ДДЛЖ, была выше на 11,93% ( $p = 0,028$ ), а у группы людей с диабетом и диастолической дисфункцией – на 58,37% при сравнении с когортой здоровых лиц ( $p = 0,01$ ) (табл.13).

Сравнивая вышеперечисленные показатели между исследуемыми группами, представленные в таблице 13, обнаружены их большие значения при наличии диастолической дисфункции ЛЖ: sE-selectin на 20,68% ( $p=0,009$ ), sICAM-1 на 41,49% ( $p=0,03$ ).

Таблица 13

Показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа с диастолической дисфункцией левого желудочка и без нее  
Me [25;75]

Показатели эндотелиальной дисфункции	Контроль n=26	СД с ДДЛЖ n=34	СД без ДДЛЖ n=90	p
sE-selectin (нг/мл)	31,82[27,44; 45,62]	49,5 [35,3; 64,7]	41,4[29,8; 57,6]	p-0,009 p <sub>1</sub> -0,012
sP-selectin (нг/мл)	186,6[152,1; 216,2]	206,16[164,3; 283,7]	213,4[164,6; 267,8]	p-0,9
sICAM-1 (нг/мл)	383,4[324,3; 516,7]	608,1[415,8; 809,8]	429,6[345,2; 608,62]	p-0,013 p <sub>1</sub> -0,0028

Примечание: p- статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.  
p<sub>1</sub> - статистическая значимость отличий при сравнении группы с группой пациентов с ДДЛЖ.

При проведении исследования были изучены показатели эндотелиальной дисфункции при различных типах ДДЛЖ: ДДЛЖ 1 типа, псевдонормального типа и рестриктивного типа. В результате выявлено, что показатели sP-selectin и sE-selectin статистически значимо не менялись во всех группах (табл. 14).

Как следует из таблицы 14, молекулы межклеточной адгезии-1 у больных сахарным диабетом 1 типа с диастолической дисфункцией 1 типа больше на 88,43%, чем данный показатель в контрольной группе ( $p=0,004$ ). Содержание молекулы межклеточной адгезии у пациентов с диастолической дисфункцией рестриктивного типа больше такого же показателя у здоровых людей на 4,38% ( $p=0,03$ ).

Уровень в крови sICAM-1 среди испытуемых с сахарным диабетом 1 типа с нарушением функции расслабления левого желудочка 1 типа на 68,35% выше, чем среди лиц без данной патологии ( $p=0,0025$ ). Указанный показатель в подгруппе больных с СД 1 типа с ДДЛЖ псевдонормального типа превышает аналогичный

показатель у больных без диастолической дисфункции на 23,88% ( $p=0,0025$ ), тогда как у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка рестриктивного типа он на 6,75% ниже, чем у больных без ДДЛЖ ( $p=0,0025$ ).

Таблица 14

Показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа с различными типами ДДЛЖ

Показатели	Конт- рольная группа n=26	Лица с СД 1 типа без ДДЛЖ n=90	Лица с СД 1 типа с ДДЛЖ 1 типа n=19	Лица с СД 1 типа с ДДЛЖ псевдонорма льного типа n=10	Лица с СД 1 типа с ДДЛЖ рестриктивного типа n=5
sICAM (нг/мл)	383,3[324, 4; 516,8]	429,7 [344,9; 593,9] $p=0,004$	723,4 [597,6;809,9] $p=0,003$ $p_1=0,0025$	532,3 [377,6;824,0 1] $p=0,037$ $p_1=0,0025$ $p_2=0,0023$	400,7 [375,7;436,1] $p=0,02$ $p_1=0,0025$ $p_2=0,001$ $p_3=0,004$
sP-selectin (нг/мл)	186,25[152 ,0; 216,1]	211,8 [164,7;261,6] $p=0,89$	217,9 [178,7;317,6] $p=0,9$ $p_1=0,96$	209,2 [164,1;370,1] $p=0,9$ $p_1=0,59$ $p_2=0,5$	208,8 [163,1;264,5] $p=0,9$ $p_1=0,9$ $p_2=0,97$ $p_3=0,966$
sE-selectin (нг/мл)	31,81[27,4 3; 45,61]	41,2 [29,7; 57,5] $p=0,5$	43,97 [29,7;66,6]	53,3 [35,3;64,6]	52,7 [40,7;59,2] $p=0,5$

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении с контрольной группой;

$p_1$  - статистическая значимость отличий при сравнении с 1 группой;

$p_2$  - статистическая значимость отличий при сравнении со 2 группой;

$p_3$  - статистическая значимость отличий при сравнении с 3 группой.

Согласно данным, представленным в таблице 14, содержание молекулы межклеточной адгезии-1 в крови группы больных сахарным диабетом 1 типа с дисфункции ЛЖ рестриктивного типа на 24,72% меньше, чем при ДДЛЖ псевдонормального типа в той же группе ( $p=0,004$ ), а по сравнению с больными с дисфункции 1 типа – ниже на 44,61%. ( $p=0,001$ ). Данный показатель в подгруппе больных СД 1 типа с ДДЛЖ псевдонормального типа на 26,42% ниже, чем в группе пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка 1 типа ( $p=0,0023$ ).

Подводя итоги вышесказанному, необходимо выделить следующие моменты.

Выявлено достоверное увеличение содержания молекул межклеточной адгезии sICAM-1 у всех больных СД 1 типа на 36,65% по сравнению с данным показателем контрольной группы. Исследование показало увеличение уровня селектинов при сравнении с показателями в контрольной группе, в частности sE-selectin на 63,75%, sP-selectin на 16,7%. При этом содержание sE-selectin в группе пациентов с ДКАН увеличено больше, чем среди лиц без данного осложнения. Концентрация молекул межклеточной адгезии-1 у пациентов без ДКАН повышается значительней, чем среди пациентов с ДКАН. Установлено достоверное отсутствие влияния длительности СД 1 типа на содержание sE-selectin при отсутствии диабетической кардиоваскулярной нейропатии, а при наличии ДКАН его концентрации превышала контрольные значения. Увеличение содержания sE-selectin и sICAM-1 в сыворотке крови больных с диабетической кардиомиопатией может служить ранним диагностическим критерием данного осложнения.

### 3.5 Результаты практического исследования содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота у больных СД 1 типа

При исследовании содержания оксида азота NO<sub>x</sub> (сумма эндогенных нитритов и нитратов) и эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 в крови пациентов с сахарным диабетом 1 типа были получены следующие результаты, представленные в таблице 15. Выявлено, что лица с СД 1 типа имеют более низкий уровень оксида азота и его метаболитов в сравнении с группой здоровых лиц.

Таблица 15

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота и суммарного оксида азота в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Контроль n=30	Больные с СД 1 n=85	Достоверность различий между группами
NOS-3 (мкмоль/л)	69,5 [46;75]	59,0 [44,8;87,1]	p=0,7
NO <sub>2</sub> - (мкмоль/л)	29,6 [16;32]	21,6 [16;25,6]	p=0,41
NO <sub>3</sub> - (мкмоль/л)	16 [14,4;20]	14,5 [12,7;75]	p=0,93
NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	35,2 [27,7;41,9]	28,33 [24,76;37,86]*	p=0,22

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

При изучении уровня метаболитов оксида азота и NOS3 в зависимости от длительности заболевания значимых различий в исследуемых группах не найдено (табл. 16).

Таблица 16

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота и оксида азота у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стажа заболевания.

Показатели	Контрольная группа n=26	Лица с СД 1 типа со стажем болезни до 5 лет n=22	Лица с СД 1 типа со стажем болезни от 5 до 10 лет n=66	Лица с СД 1 типа со стажем болезни выше 10 лет n=36	Достоверность различий
NOS-3 (мкмоль/л)	118[46;114,5]	105,2 [48,18;114,7]	107,6 [48,18;118,7]	106,9 [48,18;115,6]	p=0,5
NO2- (мкмоль/л)	29,6[16;32]	20,6[11;24,6]	23,6[14;25,6]	21,2[16;25,0]	p=0,41
NO3- (мкмоль/л)	16[14,4;20]	14,5[12,7;75]	13,6[11;24,0]	13,0[11;23,6]	p=0,93
NO* (мкмоль/л)	35,2 [27,7;41,9]	30,5 [26,2;38,1]	29,5 [26,1;37,1]	29,8 [26,1;33,6]	p=0,3

Примечание: p-статистическая значимость отличий при сравнении с контролем.

Исследование содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии и без не выявило, что у больных с ДКАН данные показатели имеют более низкие значения по сравнению с контрольной группой, чем у пациентов с СД 1 типа без ДКАН (p>0,05) (табл. 17).

Таблица 17

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота и оксида азота у больных сахарным диабетом 1 типа при отсутствии и наличии диабетической кардиоваскулярной нейропатии

Показатель	Контроль n=26	Лица с СД 1 типа без ДКАН n=65	Лица с СД 1 типа с ДКАН n=59	Достоверность различий между группами
NOS-3 (мкмоль/л)	118[46;114,5]	107,8 [48,18;114,7]	105,92 [48,18;107,7]	p=0,41
NO2- (мкмоль/л)	29,6[16;32]	20,6[11;24,6]	23,6[14;25,6]	p=0,41

NO <sub>3</sub> - (мкмоль/л)	16[14,4;20]	14,5[12,7;75]	13,6[11;24,0]	p=0,93
NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	32,2 [29,3;37,9]	30,5 [26,19;39,01]	30,01 [26,19;35,24]	p=0,22

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

Как видно из данных таблицы 18, при исследовании содержания оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при наличии диастолической дисфункции левого желудочка и ее отсутствии выявлена тенденция большего снижения содержания NOS-3 у больных СД 1 типа с ДДЛЖ в сравнении с пациентами с СД 1 типа без диастолической дисфункции, а также при сравнении с контрольной группой. А уровень суммарного NO<sub>x</sub> у пациентов с ДДЛЖ был на 6,7% выше по сравнению с пациентами без нее. (p>0,05).

Таблица 18

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота и оксида азота у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия ДДЛЖ

Показатель	Контроль n=26	Лица с СД 1 типа без ДДЛЖ n=90	Лица с СД 1 типа с ДДЛЖ n=34	Достоверность различий между группами
NOS-3 (мкмоль/л)	67[46;114,5]	89,2 [48,18;114,7]	86,92 [48,18;104,7]	p=0,6
NO <sub>2</sub> - (мкмоль/л)	29,6[16;32]	20,6[11;24,6]	23,6[14;25,6]	p=0,41
NO <sub>3</sub> - (мкмоль/л)	16[14,4;20]	14,3[12,7;74]	13,0[11;24,0]	p=0,93
NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	32,2 [29,3;37,9]	29,5 [26,2;37,6]	31,48 [26,2;36,5]	p=0,97

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем.

### 3.6 Анализ ассоциации гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена POLG1 и HLADRB1 с развитием диабетической кардиомиопатии

В работе было проведено генотипирование полиморфных вариантов гена NOS3 C(786)T, который является маркером сердечно-сосудистых осложнений, T(-365)C гена POLG1, ассоциированного с развитием диабетической полинейропатии

при сахарном диабете 1 типа, а также HLA-DRB1, ассоциированного с развитием сахарного диабета 1 типа и иммунными нарушениями.

В нашем исследовании в результате проведенного генетического анализа среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа с развитием автономной кардиоваскулярной нейропатии и без таковой, а также наличием или отсутствием диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 1 типа обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов соответствует закону Хайди–Вайнберга.

В таблице 20 демонстрируется распределение частот генотипов и аллелей изучаемых генов у лиц с СД 1 типа в при наличии или отсутствии диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Обнаружена разница по частотам генотипов и аллелей полиморфизма гена NOS3 C(786)T, которая представлена в таблицах 20 и 21. Выявлено, что у пациентов с СД 1 типа без признаков диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии носительство гетерозиготного генотипа СТ на 42,1% встречается чаще, чем в группе лиц с диабетом 1 типа с наличием КДАН (ОШ 0,32, 95%ДИ:0,15-0,66,  $p=0,003$ ). При этом группа лиц с СД 1 типа с таким осложнением как КДАН, на 11,1% чаще является носителем гомозиготного генотипа ТТ, чем пациенты с сахарным диабетом без КДАН (ОШ 1,72, 95%ДИ:1,17-2,54,  $p=0,007$ ). При этом у больных СД 1 типа без КДАН на 10,9% чаще обнаруживается наличие аллеля С полиморфизма гена NOS3 по сравнению с больным диабетом 1 типа с КДАН (ОШ 0,35, 95%ДИ: 0,17–0,72,  $p=0,0007$ ). Исследование показало, что аллель Т данного полиморфизма на 11% чаще проявляется у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с КДАН, но не достигает уровня статистической значимости (табл. 19).

В исследуемых группах лиц с сахарным диабетом 1 типа было изучено распределение частот генотипов и аллелей гена POLG1T(-365)C, которые представлены в таблице 20. Носительство гетерозиготного генотипа ТС на 11,8% встречалось чаще у пациентов без симптомов кардиоваскулярной нейропатии ( $p=0,037$ ), тогда как частота генотипа СС в группе пациентов сахарным диабетом с

ДКАН встречалась на 12% чаще, по сравнению с группой без ДКАН ( $p=0,037$ ). При изучении отдельно аллелей Т и С полиморфизма гена POLG1Т(-365)С – преимущественного влияния на развитие кардиоваскулярной автономной нейропатии не выявлено (табл. 19).



Распределение частот генотипов и аллелей в группе больных сахарным диабетом 1 типа с наличием автономной кардиоваскулярной нейропатии и без нее

Генотипы/Аллели	Отсутствие КДАН (n= 65)	Наличие КДАН (n= 59)	p
NOS3 (C786T)			
CC	3 (5,4%)	4 (5,8%)	0,03
CT	39 (69,6%)	19 (27,5%)	
TT	23 (41,1%)	36 (52,2%)	
Аллель С	42 (40,4%)	23 (29,5%)	0,007
Аллель Т	62 (59,6%)	55 (70,5%)	0,89
POLG1 T(365)C			
TT	20 (30,7%)	18 (30,5%)	0,037
TC	33 (50,8%)	23 (39%)	
CC	12 (18,5%)	18 (30,5%)	
Аллель Т	53 (54,0%)	41 (50%)	0,17
Аллель С	45 (46%)	41 (50%)	0,87
HLA DRB1			
Аллель 01	7 (6,2%)	6 (6,9%)	0,02
Аллель 02	0	0	-
Аллель 03	24 (21,2%)	25 (28,7%)	0,01
Аллель 04	27 (24%)	23(26,4%)	0,59
Аллель 05	2 (1,8%)	0	0,96
Аллель 06	2 (1,8%)	0	0,96
Аллель 07	6 (5,3%)	4 (4,6%)	0,04
Аллель 08	5 (4,4%)	4 (4,6%)	0,92
Аллель 09	14 (12,4%)	2 (2,3%)	0,005
Аллель 10	0	0	-
Аллель 11	5 (4,4%)	3 (3,4%)	0,82
Аллель 12	0	1 (1,1%)	0,92
Аллель 13	7 (6,2%)	6 (6,9%)	0,85
Аллель 14	2 (1,8%)	5 (5,7%)	0,35
Аллель 15	9 (8%)	8 (9,2%)	0,82
Аллель 16	3 (2,6%)	0	0,27

Примечание: p – статистическая значимость отличий между группами пациентов с наличием и отсутствием КДАН.

При анализе аллелей гена HLADRB1 установлено, что встречаемость аллели 01 на 0,7% чаще у больных СД 1 типа с ДКАН, по сравнению с больными без ДКАН (ОШ 0,19, 95%ДИ: 0,05-0,69, p=0,02) (табл. 20). Частота аллели 03 гена HLADRB1 на 7,5% выше при кардиоваскулярной нейропатии у больных СД 1 типа, чем у

пациентов СД без наличия ДКАН (ОШ 12,4, 95%ДИ: 1,52-100,9,  $p=0,01$ ). Тогда как у больных с СД 1 типа без проявлений ДКАН аллели 07 (ОШ 0,22, 95%ДИ: 0,06-0,81,  $p=0,04$ ) и 09 (ОШ 0,12, 95%ДИ: 0,03-0,57,  $p=0,005$ ) встречались чаще на 0,7% и 10,1%, соответственно, чем в группе больных сахарным диабетом 1 типа с клиникой КДАН (табл. 20).

Таблица 20

Отношение шансов развития кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от генотипа и аллелей гена NOS3C(786)T и HLA-DRB1

Генотипы и аллели	Лица с СД 1 типа без ДКАН (n=65)	Лица с СД 1 типа с ДКАН (n=59)	p	ОШ (ДИ: 95%) для значимых различий
NOS3(C786T) генотип СТ	39 (69,6%)	19 (27,5%)	0,003	ОШ 0,32, 95%ДИ: 0,15-0,66
NOS3(C786T) генотип ТТ	23 (41,1%)	36 (52,2%)	0,007	ОШ 1,72, 95ДИ:1,17-2,54
NOS3(C786T) аллель С	42 (40,4%)	23 (29,5%)	0,007	ОШ 0,35, 95%ДИ: 0,17-0,72
HLA- DRB1 аллель 01	7 (6,2%)	6 (6,9%)	0,02	ОШ 0,19, 95%ДИ: 0,05-0,69
HLA- DRB1 аллель 03	24 (21,2%)	25 (28,7%)	0,01	ОШ 12,4, 95%ДИ: 1,52-100,9
HLA -DRB1 аллель 07	6 (5,3%)	4 (4,6%)	0,04	ОШ 0,22, 95%ДИ: 0,06-0,81
HLA- DRB1 аллель 09	14 (12,4%)	2 (2,3%)	0,005	ОШ 0,12, 95%ДИ: 0,03-0,57

Примечание: p – статистическая значимость отличий при сравнении между группами пациентов с наличием и отсутствием КДАН.

В таблице 22 собраны данные для пациентов с СД 1 типа с наличием и отсутствием нарушения функции расслабления ЛЖ по распределению частот генотипов и аллелей изучаемых генов.

Встречаемость генотипов и аллелей у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия и отсутствия ДДЛЖ

Генотипы и аллели	Отсутствие ДДЛЖ (n= 106)	Наличие ДДЛЖ (n= 34)	p
NOS3 C(786)T			
CC	6 (5,6%)	3 (8,8%)	0,001
CT	56 (52,8%)	9 (26,4%)	
TT	44 (41,5%)	22 (64,7%)	
Аллель С	62 (38,3%)	12 (35,3%)	0,062
Аллель Т	100 (61,7%)	31 (91,7%)	0,95
POLG1 T(365)C			
TT	32 (30,2%)	10 (29,4%)	0,996
ТС	49 (46,2%)	16 (47%)	
СС	25 (23,6%)	8 (23,5%)	
Аллель Т	81 (52,2%)	26 (52%)	0,82
Аллель С	74 (47,7%)	24 (48%)	0,89
HLA -DRB1			
Аллель 01	15(8,6%)	5 (9%)	0,83
Аллель 02	0	0	-
Аллель 03	31 (17,7%)	19 (34,5%)	0,015
Аллель 04	47 (26,8%)	13 (23,6%)	0,42
Аллель 05	2 (1,1%)	0	0,97
Аллель 06	2 (1,1%)	0	0,97
Аллель 07	14 (8%)	2 (3,6%)	0,32
Аллель 08	8 (4,6%)	2 (3,6%)	0,95
Аллель 09	16 (9%)	1 (1,8%)	0,08
Аллель 10	0	0	-
Аллель 11	5 (2,8%)	3 (5,5%)	0,7
Аллель 12	1(0,6%)	0	0,58
Аллель 13	10 (5,7%)	4 (7,3%)	0,95
Аллель 14	7 (4%)	2 (3,6%)	0,88
Аллель 15	14 (8%)	4 (7,3%)	0,94
Аллель 16	4 (2,3%)	0	0,54

Примечание: p – статистическая значимость отличий при сравнении между группами пациентов с наличием и отсутствием ДДЛЖ.

Было выявлено, что среди лиц с сахарным диабетом 1 типа с диастолической дисфункцией левого желудочка и без указанного осложнения гетерозиготы СТ NOS3 C(786)T встречались в 26,4% и 52,8% случаев, соответственно (табл. 21, 22). В группе пациентов без нарушения функции расслабления в 1,6 раза чаще

выявлялись гомозиготы СС, и в 1,6 раза реже регистрировались гомозиготы ТТ гена NOS3 C(786)Т, чем среди испытуемых с ДДЛЖ (p=0,02). Из полученных данных о распределении частот, риски развития диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с сахарным диабетом 1 типа растут у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ NOS3C(786)Т (ОШ 2,58, 95ДИ: 1,16-5,76, p=0,03) и уменьшаются при генотипе СТ в 3 раза (ОШ 0,33, 95%ДИ: 0,14-0,79, p=0,01) (табл. 21, 22).

В таблице 20 представлены распределения частот генотипов изучаемого полиморфизма гена POLG1 T(-365)С у пациентов СД 1 типа с наличием ДДЛЖ и ее отсутствием. В результате проведенных исследований выявлено, что исследуемые генотипы и аллели гена POLG1 T(-365)С не оказывали влияния на развитие функции расслабления ЛЖ при сахарном диабете 1 типа (табл. 22).

Таблица 22

Отношение шансов развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от генотипа и аллелей гена NOS3 C(786)Т и HLA-DRB1

Генотипы/аллели	Отсутствие ДДЛЖ (n=106)	Наличие ДДЛЖ (n=34)	p	ОШ (ДИ: 95%) для значимых различий
NOS3(C786T) генотип СТ	56 (52,8%)	9 (26,4%)	0,01	ОШ 0,33, 95%ДИ:0,14-0,79
NOS3(C786T) генотип ТТ	44 (41,5%)	22 (64,7%)	0,03	ОШ 2,58, 95ДИ:1,16-5,76
HLA -DRB1 аллель 03	31 (17,7%)	19 (34,5%)	0,015	ОШ 3,12, 95%ДИ:1,31-7,39

Примечание: p – статистическая значимость отличий между группами с наличием и отсутствием ДДЛЖ

Частота аллели 03 гена HLA-DRB1 на 16,8% выше у больных СД 1 типа наличием ДДЛЖ, чем у пациентов СД без диастолической дисфункции ЛЖ (ОШ3,12, 95%ДИ: 1,31-7,39) (табл.21, 22). В других аллелях гена HLA-DRB1 значимых отличий в изучаемых группах больных сахарным диабетом выявлено не было (табл. 21).

Подводя итоги проведенного исследования, можно утверждать, что среди пациентов с СД 1 типа без такого осложнения как ДКАН, чаще обнаруживается носительство гетерозиготного генотипа СТ, чем у лиц с сахарным диабетом 1 типа

с симптомами диабетической кардиоваскулярной нейропатии. Носительство гомозиготного генотипа ТТ у больных диабетом с наличием ДКАН встречалось чаще, чем у лиц СД 1 типа без ДКАН. У группы лиц с СД 1 типа без ДКАН чаще встречается аллель С полиморфизма гена NOS3, по сравнению с пациентами СД 1 типа с ДКАН.

При анализе аллелей гена HLA-DRB1 установлено, аллель 01 чаще встречается у больных СД 1 типа с ДКАН, по сравнению с больными без ДКАН. Частота аллели 03 гена HLA-DRB1 выше при кардиоваскулярной нейропатии у больных СД 1 типа, чем у пациентов без наличия ДКАН. Тогда как у больных с СД 1 типа без проявлений ДКАН аллели 07 и 09 встречались чаще, чем в группе с клиникой ДКАН.

Риски развития диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с сахарным диабетом 1 типа возрастают у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ NOS3(C786T).

### **3.7 Полиморфизм С(786)Т гена NOS3 и его влияние на содержание NOS3 и NO<sub>x</sub> его метаболитов у больных диабетической кардиомиопатией**

Мутация в гене синтазы оксида азота может повлиять на активность выработки фермента и выработку NO в эндотелии. Именно по этой причине важно проследить уровень NOS3 и NO<sub>x</sub> в зависимости от полиморфных мутаций гена NOS3 С(786)Т при диабетической кардиомиопатии. Уровень NO<sub>x</sub> и показатель NOS3 имеют более низкие значения у носителей генотипа СС (табл. 23).

Таблица 23

Показатель метаболитов NO у больных диабетической кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма гена C(786)TNOS3

Генотип	NOS3 (мкмоль/л)	NO2- (мкмоль/л)	NO3- (мкмоль/л)	NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)
ТТ	67,8 [44,8;96,7]	21,8[17,5;25,6]	14,1[13,2;17,8]	30,4[25,1;38,3]
СТ	67 [49,7;91,6]	20,8 [13,6;26,6]	18,4[14,4;22]	28 [26,4;30,9]
СС	58 [33;76,8]	20,8 [13,6;26,6]	16[14,4;20,1]	27,6[14,4;29]
p	0,7	0,5	0,6	0,08

Таким образом, не выявлено влияние генотипа C(786)TNOS3 на содержание NO<sub>x</sub> в сыворотке крови у больных СД 1 типа и диабетической кардиомиопатией.

В связи с редкой встречаемостью носителей генотипа Т/Т в группе больных и группе контроля, а также для усиления размера (объема) выборки носители генотипов С/Т и Т/Т были объединены в одну группу - С/Т+Т/Т.

Нами решено выявить взаимосвязь влияния рецессивного типа наследования на содержание оксида азота, сцепленное с аллелем Т. По проведенным расчетам прослеживается статистически значимое наследование аллели Т (p=0,02) (табл. 24).

Таблица 24

Рецессивная модель наследования распределения генотипов C(786)T NOS3 у больных СД 1 типа с диастолической дисфункцией левого желудочка и без нее

Генотипы	Больные СД 1 типа с ДДЛЖ	Больные СД 1 типа без ДДЛЖ	p	ОШ (ДИ: 95%)	
	n = 34	n = 106		знач.	95% CI
Генотипы С/С+С/Т	12(35,3%)	62(58,5%)	0,02	0,39	[0,17-0,86]
Генотип Т/Т	22(64,7%)	44(41,5%)		2,58	[1,16-5,76]

Генотип нормальный ТТ увеличивает относительный риск развития КМП в 2,5 раза у больных сахарным диабетом 1 типа. Носительство аллеля С является протективным в развитии кардиомиопатии у больных СД 1 типа (табл. 24).

Таблица 25

Уровень метаболитов NO и NOS3 у больных СД 1 типа и диабетической кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма гена C(786)TNOS3

Геноти п	NOS3 (мкмоль/л)	NO2- (мкмоль/л)	NO3- (мкмоль/л)	NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	Р
СС+СТ n=12	67,8 [44,8;96,7]	21,8[17,5;25,6]	14,1 [13,2;17,8]	30,4 [25,1;38,3]	0,6
ТТ n=22	67 [49,7;91,6]	20,8 [13,6;26,6]	18,4 [14,4;22]	31,4 [26,4;35,9]	0,7

Как видно из данных таблицы 25, выявлено незначительное увеличение содержание NO<sub>x</sub> у носителей аллели Т (p=0,7).

### 3.8 Прогнозирование развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа

В данной работе было обнаружено, что диабетическая кардиомиопатия развивается не у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Для того, чтобы выявить факторы прогнозирования вероятности развития диастолической дисфункции ЛЖ, мы использовали метод бинарной логистической регрессии. В формировании модели были применены следующие факторы, которые выразили статистически значимые отличия при обнаружении кардиомиопатии, а именно: концентрации в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, наличие у пациента КДАН, аллели гена NOS3.

В таблицу 26 вынесены коэффициент регрессии и свободный член в многофакторной модели прогнозирования развития КМП. Положительная предсказующая ценность при этом составляет 74,1%, а вклад факторов, включенных в модель – 65,2%.

Было построено итоговое уравнение бинарной логистической регрессии, при этом итоговые потери составили 5, 873577,  $\chi^2=74,2\%$  для 3 степеней свободы, при уровне значимости  $p=0,006811$ . Это говорит о достаточно высокой степени достоверности используемой математической модели.

Таблица 26

Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа.

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	$\chi^2$ Вальда	p-Вальда
1	B0	-0,2343	-0,1039; -0,2814	0,0069	6,6771	0,0071
2	sICAM-1	0,1637	0,0519; 0,1871	0,0092	9,7813	0,0087
3	КДАН	0,1611	0,0431; 0,2235	0,0015	7,7434	0,0011
4	Аллель Т гена NOS3	0,8222	0,3799; 0,9907	0,0003	7,8684	0,0004

Примечание: B0 – свободный член; концентрация в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sICAM-1; при КДАН – при наличии диабетической автономной кардиопатии принят равным 1, при отсутствии равен 0, при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Итоговое уравнения вероятности развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.2343 + 0.1637x + 0.1611y + 0.8222z)}}$$

где p – вероятность развития диабетической кардиопатии; x – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Nг/Mn равен 3, при концентрации от 415 до 608 Nг/Mn равен - 2, при концентрации менее 415 Nг/Mn равен 1; y – при наличии



диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0; z - при наличии аллеля T гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Используя бинарную логистическую регрессию, у группы лиц с сахарным диабетом 1 типа, было создано уравнение для прогнозирования риска развития кардиомиопатии в зависимости от концентрации молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, факта наличия диабетической автономной нейропатии, наличия аллеля T гена NOS3.

Клинические примеры

### **Пример №1**

Пациентка А., 28 лет, наблюдается с диагнозом:

Сахарный диабет 1 тип. Целевой уровень HbA1c менее 6,5%. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма. Диабетическая нефропатия A2 C1.

*Анамнез заболевания:* болеет сахарным диабетом в течение 8 лет. Заболела остро с выраженным снижением массы тела, выраженной сухостью в рту, частым мочеиспусканием. Была госпитализирована в отделение эндокринологии ККБ, выявлена кетонурия ++++. Наблюдается у невролога с диагнозом диабетическая полинейропатия. Данный диагноз выставлен в течение 4 лет. Несколько раз в год получает терапию по поводу полинейропатии. В течение последних 2 лет обнаружена альбуминурия. Назначенную диету, со слов пациентки, соблюдает непостоянно.

В настоящее время получает инсулинотерапию по базис-болюсной схеме:

- инсулин Гларгин-100 26 ЕД в 22-00 ч. подкожно;
- инсулин Аспарт по 6-8 ЕДх3 (с учетом ХЕ) подкожно непосредственно перед едой.

*Наследственный анамнез* не отягощен.

На момент осмотра жалобы на периодическую сухость в рту, частое ночное мочеиспускание, общую слабость, периодическое чувство покалывания в пальцах ног.

*При физикальном осмотре:* состояние удовлетворительное, сознание ясное.

Грудная клетка при осмотре симметричная, выпячивания в области сердца нет. При пальпации: верхушечный толчок находится в 1,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии в V межреберье и занимает 1,5см. Аускультативно: тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 64/мин. АД 110/60 мм рт.ст, одинаковое на обеих руках.

Дыхательная, пищеварительная, мочеполовая системы без патологических изменений.

При лабораторном обследовании:

Общий анализ крови:

Показатель	Числовое значение
HGB	124 г/л
ESR	5 мм/ч
RBC	$4,1 \times 10^{12}/л$
WBC	$5,2 \times 10^9/л$
Палочкоядерные нейтрофилы NEUT	2%
Сегментоядерные нейтрофилы NEUT	63%
EO	2%
BAS	1%
LYM	28%
MON	4%
PLT	$193 \times 10^9/л$

Общий анализ мочи:

Показатель	Числовое значение
Реакция	Слабокислая
Эритроциты	0 в поле зрения
Лейкоциты	1 в поле зрения
Белок	нет
Глюкоза	60 мг/л
Кетоновые тела	Отр.

Микроальбуминурия: 30 мг/л.

В биохимическом анализе крови:

Показатель	Числовое значение
Глюкоза	7,4 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	7,4%
Билирубин общий	5,8 мкмоль/л
АСТ	21 ед/л
Креатинин	75,5 мкмоль/л
СКФ	93 мл/мин./1,73 м <sup>3</sup>

Мочевина	4,7 ммоль/л
АЛТ	16 ед/л
Общий белок	71 г/л.
Общий холестерин	4,3 ммоль/л
ЛПНП	2,44 ммоль/л
ЛПВП	1,8 ммоль/л
Триглицериды	1,1 ммоль/л

При проведении генетического анализа в лаборатории молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России на мутации гена NOS3 в области C(786)T выявило наличие генотипа СТ.

Определение показателей маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови: sICAM-1-403 нг/мл, sP-selectin-197,3 нг/мл, sE-selectin-29,7 нг/мл, NO<sup>x</sup>-36,9 мкмоль/л, NO<sup>2</sup>-22,64 мкмоль/л, NO<sup>3</sup>-14,5 мкмоль/л, NOS3-107 мкмоль/л.

Заключение невролога: Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсо-моторная форма.

Заключение офтальмолога: Диск зрительного нерва бледно-розовый. границы его четкие. артерии и вены не изменены. Диабетической патологии не выявлено.

Согласно алгоритмам диагностики сахарного диабета, проведены функциональные пробы для выявления диабетической автономной нейропатии:

Проба	Результат
Ортостатическая проба (тест Шелонга)	Снижение систолического АД на 10 мм. рт. ст, диастолическое АД снизилось на 5 после перемены положения тела из горизонтального в вертикальное. Проба отрицательная.
Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту).	Разница максимального и минимального ЧСС составила 19 ударов в минуту – проба отрицательная.
Проба Вальсальвы при записи ЭКГ.	Отношение $(R-R)_{\text{макс}}/(R-R)_{\text{мин}} = 1,28$ . Проба Вальсальвы отрицательная.

Электрокардиограмма. Ритм синусовый. ЧСС 62 уд./мин. Патологии не выявлено.

Ультразвуковое исследование сердца было выполнено с использованием стандартной методики на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США).

Результаты ультразвукового исследования сердца:

Показатель	Числовое значение
КДР ЛЖ	45,1 мм
КДО ЛЖ	98,2 мл
МЖП	8,3мм
ЗСЛЖ ЛЖ	9,1 мм
ФВ	68,9%
ТР	231 см/с
ММЛЖ	138,4 г
ИММЛЖ	88,9 г/м <sup>2</sup>
ИОТС ЛЖ	0,41 ед
Е	79,5 см/с
А	65,7 см/с
Е/А	1,21 ед.
DT <sub>Е</sub> ,	184 м
IVRT	78 мс
Е/е'	13,5 ед.

В результате проведенного обследования патологических изменений у пациентки не выявлено.

Вероятность развития диастолической дисфункции у пациентки, рассчитанная по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.2343 + 0.1637x + 0.1611y + 0.8222z)}}$$
, где где  $p$  – вероятность развития диабетической кардиопатии;  $x$  – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Нг/Мл равен 3, при концентрации от 415 до 608 Нг/Мл равен 2, при концентрации менее 415 Нг/Мл равен 1;  $y$  – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0;  $z$  - при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

У пациентки нет диабетической автономной нейропатии и аллеля Т гена NOS3, поэтому  $y=0; z=0$ ;

Уровень sICAM-1 у пациентки равен 403 нг/мл, следовательно  $x=1$ .

Тогда:

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(-0.2343 + 0.1637*1 + 0.1611*0 + 0.8222*0)}} = 0,48.$$

$p < 0,5$ , значит вероятность развития диабетической кардиомиопатии низкая.

## Пример №2

Пациентка О., 29 лет, наблюдается с диагнозом:

Сахарный диабет 1 тип. Целевой уровень HbA1c менее 6,5%. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия OU. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма. Диабетическая автономная нейропатия, кардиоваскулярная форма.

*Анамнез заболевания:* Болеет сахарным диабетом в течение 11 лет. Заболела остро с возникновением общей слабости, выраженным снижением массы тела на 6 кг за месяц, госпитализирована с кетоацидозом. В течении 7 лет страдает диабетической полинейропатией, ретинопатия в течении 6 лет.

В настоящее время проведена коррекция инсулинотерапии с заменой инсулинов на: инсулин Детемир 18 ЕД подкожно утром, 14 ЕД вечером; инсулин Аспарт по 8 ЕДх3 (с учетом ХЕ) подкожно непосредственно перед едой. Назначенную диету, со слов пациентки, соблюдает.

*Наследственный анамнез* не отягощен.

В момент обследования предъявляет жалобы: на выраженную сухость во рту, общую слабость, периодические приступы сердцебиения в покое, эпизоды бессимптомной гипогликемии 1 раз в 2 недели в ночное время.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное.

Рост 164 см, вес 64 кг, ИМТ=22,1 кг/м<sup>2</sup>;

Грудная клетка при осмотре симметричная, выпячивания в области сердца нет. При пальпации: верхушечный толчок находится в 1,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии в V межреберье и занимает 2 см.

Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 89/мин. АД 120/90 мм рт.ст, одинаковое на обеих руках.

При осмотре дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной системы патологии не выявлено.

При лабораторном обследовании:

Показатель	Числовое значение
HGB	129 г/л
ESR	6,5 мм/ч
RBC	4,3x10 <sup>12</sup> /л

WBC	6,0 x10 <sup>9</sup> /л
Палочкоядерные нейтрофилы NEUT	2%
Сегментоядерные нейтрофилы NEUT	58%
EO	1%
BAS	1%
LYM	31%
MON	3%
PLT	210 x10 <sup>9</sup> /л

Общий анализ мочи:

Показатель	Числовое значение
Реакция	Слабокислая
Эритроциты	0 в поле зрения
Лейкоциты	1 в поле зрения
Белок	нет
Глюкоза	58 мг/л
Кетоновые тела	Отр.

Микроальбуминурия: 22 мг/л.

В биохимическом анализе крови:

Показатель	Числовое значение
Глюкоза	7,8 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	7,5%
Билирубин общий	5,65 мкмоль/л
АСТ	30 ед/л
Креатинин	69 мкмоль/л
СКФ	104 мл/мин./1,73 м <sup>3</sup>
Мочевина	5,1 ммоль/л
АЛТ	29 ед/л
Общий белок	68 г/л.
Общий холестерин	3,9 ммоль/л
ЛПНП	2,39 ммоль/л
ЛПВП	1,91 ммоль/л
Триглицериды	1,2 ммоль/л

При проведении генетического анализа в лаборатории молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России на мутации гена NOS3 в области C(786)T выявило наличие генотипа **ТТ**.

Определение показателей маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови: sICAM-1-611 нг/мл, sP-selectin-197,3 нг/мл, sE-selectin-32,1 нг/мл, NO<sup>x</sup>-32,9 мкмоль/л, NO<sup>2</sup>-22,64 мкмоль/л, NO<sup>3</sup>-14,5 мкмоль/л, NOS3-104 мкмоль/л.

Заключение невролога: Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма.

Заключение офтальмолога: Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Артерии сужены. Вены расширены. Видны единичные мелкие кровоизлияния. Ангиоретинопатия, непролиферативная стадия ОУ.

Согласно алгоритмам диагностики сахарного диабета, проведены функциональные пробы для выявления диабетической автономной нейропатии:

Проба	Результат
Ортостатическая проба (тест Шелонга).	Снижение систолического АД на 35 мм.рт.ст, а диастолическое на 20 мм.рт.ст. при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное Проба положительная
Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту).	Разница между минимальной и максимальной ЧСС 7 ударов в минуту – проба положительная.
Проба Вальсальвы при записи ЭКГ.	Отношение $(R-R)_{\text{макс}}/(R-R)_{\text{мин}} = 1,01$ . Проба положительная

Электрокардиограмма. Ритм синусовый. ЧСС 95 уд./мин. Синусовая тахикардия.

Эхокардиография сердца была выполнена с использованием стандартной методики на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США). Результаты ультразвукового исследования сердца:

Показатель	Числовое значение
КДР ЛЖ	44,71 мм
КДО ЛЖ	85,61 мл
МЖП	9,02 мм
ЗСЛЖ ЛЖ	10,03 мм
ФВ	69,7%
ТР	290 см/с
ММЛЖ	147,43 г
ИММЛЖ	87,95 г/м <sup>2</sup>
ИОТС ЛЖ	0,44 ед
Е	63,0 см/с;
А	73,3 см/с;
Е/А	0,85 ед.;
DT <sub>Е</sub> ,	214 мс
IVRT	91 мс
Е/е'	14,3 ед.

В результате проведенного обследования выявлена диастолическая дисфункция 1 типа.

Вероятность развития диастолической дисфункции у пациентки, рассчитанная по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.2343 + 0.1637x + 0.1611y + 0.8222z)}}$$
, где где  $p$  – вероятность развития диабетической кардиопатии;  $x$  – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Нг/Мл равен 3, при концентрации от 415 до 608 Нг/Мл равен - 2, при концентрации менее 415 Нг/Мл равен 1;  $y$  – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0;  $z$  - при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

У пациентки присутствует диабетическая автономная нейропатия и аллель Т гена NOS3, поэтому  $y=1; z=1$ ;

Уровень sICAM-1 у пациентки равен 611 нг/мл, следовательно  $x=3$ .

Тогда:

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(-0.2343 + 0.1637*3 + 0.1611*1 + 0.8222*1)}} = 0,67.$$

$p > 0,5$ , значит вероятность развития диабетической кардиомиопатии высокая.

### **Пример №3**

Пациент В., 34 лет, наблюдается с диагнозом:

Сахарный диабет 1 тип. Целевой уровень HbA1c менее 6,5%. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, сенсомоторная форма. Диабетическая ретинопатия непролиферативная стадия OU. Диабетическая нефропатия А2 С2.

*Анамнез заболевания:* болен сахарным диабетом в течение 12 лет. Заболел остро с выраженным снижением массы тела, выраженной сухостью в рту, частым мочеиспусканием. При обращении к терапевту выявлена глюкоза крови 12 ммоль/л. Получает лечение: Хумулин НПХ 22 ед утро, 18 ед в 22.00 п/к; Хумалог по 8 ед\*3 раза п/к за 5 мин до еды. Диабетическая полинейропатия выставлена 8 лет назад. Несколько раз в год получает терапию по поводу полинейропатии. Диабетическая ретинопатия непролиферативная стадия в течении 6 лет. В течение



последних 2 лет обнаружена альбуминурия, получает таб. Эналаприла 2,5мг по 1т\*2раза. Назначенную диету, со слов пациента, соблюдает непостоянно.

*Наследственный анамнез у папы СД 2 типа.*

На момент осмотра жалобы на периодическую сухость в рту, частое ночное мочеиспускание, периодическое чувство покалывания в пальцах ног.

*При физикальном осмотре:* состояние удовлетворительное, сознание ясно. Рост 172 см, вес 68 кг, ИМТ=23 кг/м<sup>2</sup>;

Грудная клетка при осмотре симметричная, выпячивания в области сердца нет. При пальпации: верхушечный толчок находится в 1,5 см кнутри от левой срединно-ключичной линии в V межреберье и занимает 2,0см.

Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 90/мин. АД 110/70 мм рт.ст, одинаковое на обеих руках.

При осмотре дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной системы патологии не выявлено.

При лабораторном обследовании:

Общий анализ крови

Показатель	Числовое значение
HGB	132 г/л
ESR	5 мм/ч
RBC	4,1x10 <sup>12</sup> /л
WBC	5,2 x10 <sup>9</sup> /л
Палочкоядерные нейтрофилы NEUT	2%
Сегментоядерные нейтрофилы NEUT	63%
EO	2%
BAS	1%
LYM	28%
MON	4%
PLT	193 x10 <sup>9</sup> /л

Общий анализ мочи:

Показатель	Числовое значение
Реакция	Слабокислая
Эритроциты	0 в поле зрения
Лейкоциты	1 в поле зрения
Белок	отр
Глюкоза	60 мг/л
Кетоновые тела	Отр.

Микроальбуминурия: 38мг/л

В биохимическом анализе крови:

Показатель	Числовое значение
Глюкоза	8,4 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	8%
Билирубин общий	5,8 мкмоль/л
АСТ	21 ед/л
Креатинин	110 мкмоль/л
СКФ	84 мл/мин./1,73 м <sup>3</sup>
Мочевина	4,7 ммоль/л
Общий белок	71 г/л.
АЛТ	32 ед/л
Общий холестерин	3,3 ммоль/л
ЛПНП	2,8 ммоль/л
ЛПВП	1,9 ммоль/л
Триглицериды	1,8 ммоль/л

При проведении генетического анализа в лаборатории молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России на мутации гена NOS3 в области C(786)T выявило наличие генотипа **ТТ**.

Определение показателей маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови: sICAM-1-603нг/мл, sP-selectin-192,3 нг/мл, sE-selectin-34,1нг/мл, NO<sup>x</sup>-34,9 мкмоль/л, NO<sup>2</sup>-22,64 мкмоль/л, NO<sup>3</sup>-14,5 мкмоль/л, NOS3-104мкмоль/л.

Заключение невролога: Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия сенсо-моторная форма.

Заключение офтальмолога: Диск зрительного нерва бледно-розовый. границы его четкие. артерии и вены не изменены, единичные твердые экссудаты.

Согласно алгоритмам диагностики сахарного диабета, проведены функциональные пробы для выявления диабетической автономной нейропатии:

Проба	Результат
Ортостатическая проба (тест Шелонга).	Снижение систолического АД на 32 мм.рт.ст, а диастолическое на 22 мм.рт.ст. при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное. Проба положительная
Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту).	Разница между минимальной и максимальной ЧСС 8 ударов в минуту – проба положительная.

Проба Вальсальвы при записи ЭКГ.	Отношение $(R-R)_{\text{макс}}/(R-R)_{\text{мин}} = 0,09$ . Проба положительная
----------------------------------	---

Электрокардиограмма. Ритм синусовый. ЧСС 100 уд./мин. Патологии не выявлено.

Эхокардиография сердца была выполнена с использованием стандартной методики на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США). Результаты ультразвукового исследования сердца:

Показатель	Числовое значение
КДР ЛЖ	45,1 мм
КДО ЛЖ	98,2 мл
МЖП	8,3мм
ЗСЛЖ ЛЖ	9,1 мм
ФВ	68,9%
ТР	231 см/с
ММЛЖ	138,4 г
ИММЛЖ	88,9 г/м <sup>2</sup>
ИОТС ЛЖ	0,41 ед
Е	72,5 см/с
А	69,7 см/с
Е/А	1,04 ед.
DT <sub>Е</sub> ,	184 м
IVRT	78 мс
Е/е'	11,2 ед.

В результате проведенного обследования патологических изменений у пациентки не выявлено.

Вероятность развития диастолической дисфункции у пациентки, рассчитанная по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.2343 + 0.1637x + 0.1611y + 0.8222z)}}$$
, где где  $p$  – вероятность развития диабетической кардиопатии;  $x$  – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Нг/Мл равен 3, при концентрации от 415 до 608 Нг/Мл равен - 2, при концентрации менее 415 Нг/Мл равен 1;  $y$  – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0;  $z$  - при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

У пациентки нет диабетической автономной нейропатии и аллеля Т гена NOS3, поэтому  $y=0$ ;  $z=0$ ;

Уровень sICAM-1 у пациентки равен 603 нг/мл, следовательно  $x=2$ .

Тогда:

$$p = \frac{1}{1+2,7^{-( -0.2343+0.1637*2+0.1611*0+0.8222*1)}}=0,64.$$

$p < 0,5$ , значит вероятность развития диабетической кардиомиопатии низкая.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет остается одной из наиболее значимых и сложных проблем в мировом медицинском сообществе, приняв масштабы неинфекционной эпидемии. Рассматривая данные, внесенные в федеральный регистр Забайкальского края, можно увидеть, что общая численность больных сахарным диабетом составляет примерно 24 тыс. человек, из которых СД 1 типа оставляет 1800 лиц. Данное заболевание ассоциируется с серьезными потерями, - как социальными, так и экономическими, в связи с огромным числом микрососудистых осложнений с поражением органов-мишеней, которые приводят к ранней инвалидизации, снижения трудоспособности и низким качеством жизни пациентов. Так как развитие СД 1 типа происходит в подростковом и молодом возрасте, большое значение имеет детальное изучение осложнений данного заболевания и их ранняя диагностика, так как это позволит увеличить продолжительность и качество жизни больных [3, 4, 29, 169].

Особого внимания заслуживает факт, что основной причиной смертности при сахарном диабете как 1 типа, так и 2 типа, являются поражения сердца [78, 170,176]. Сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основным осложнением у пациентов с сахарным диабетом, более чем в 70% случаев прогрессируют до сердечной недостаточности, что резко увеличивает заболеваемость и смертность [70, 78, 153, 169, 175]. Исследования сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа встречается во множестве научных публикациях. Патогенез данного заболевания напрямую связан с развитием атеросклероза. В настоящее время проводится активное изучение неатерогенного поражение сердца при СД 1 и 2 типа [27, 55, 56, 63, 120, 122, 127, 129, 136-138, 195]. В связи с тем, что диабетическая кардиомиопатия является многофакторным и до конца не раскрытым осложнением сахарного диабета, становится крайне актуально исследование не просто клинических симптомов, но также тех аспектов, которые увеличивают риски и ускоряют развитие патологий сердца и сосудов у больных

сахарным диабетом, в частности метаболических изменений и генетических особенностей.

По данным национального института здоровья (NIH) и Американской кардиологической ассоциации (AHA), кардиомиопатия – это собирательный термин, обозначающий заболевание сердечной мышцы (миокарда) на фоне сахарного диабета. В современной литературе определение кардиомиопатии включает патологические изменения капилляров миокарда, метаболический ацидоз в кардиомиоцитах, интерстициальный карлиосклероз, а также нарушение вегетативной иннервации. Кардиомиопатия функционально проявляется диастолической дисфункцией левого желудочка [33, 39, 44, 75, 171, 182].

В данной работе мы изучали влияние маркеров эндотелиальной дисфункции, полиморфизма генов эндотелиальной синтазы оксида азота и диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии на поражение миокарда при сахарном диабете 1 типа.

В наше исследование были включены пациенты с СД 1 типа в возрасте от 16 до 40 лет, не имеющие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелой соматической патологии. Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии, диастолической дисфункции левого желудочка и без данных осложнений. У всех пациентов уровень гликированного гемоглобина был выше целевых показателей [22, 47, 72, 78, 81, 83, 102]. Диабетические микрососудистые осложнения: ретинопатия I-IIст, нефропатия A1-A2 C1-3, полинейропатия во всех группах встречалось в равном соотношении.

Результаты исследований, проведенных в последнее время, говорят о том, что распространенность КДАН у пациентов с сахарным диабетом составляет около 25% [17, 19, 66, 74, 106, 114, 145, 184], хотя данные цифры не отражают реальные показатели в связи с длительным бессимптомным течением патологии. Интересен тот факт, что для сахарного диабета различных типов отличаются и факторы риска развития КДАН. Так основными факторами, влияющими на формирования

автономной нейропатии у пациентов сахарным диабетом 1 типа, считают стойкую гипергликемию, наличие других микрососудистых осложнений, артериальную гипертензию. При сахарном диабете 2 типа выдают: инсулинорезистентность, ожирение, длительность заболевания, факт курения. Длительное бессимптомное течение КДАН затрудняют верификацию данной патологии.

Диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии проводилась с помощью стандартизированных проб. ДКАН установлена у 59 обследованных нами больных СД 1 типа, что составляет 42,1% от общего количества лиц с сахарным диабетом [47,102]. Полученные результаты отражают высокую распространённость автономной нейропатии при сахарном диабете 1 типа у пациентов молодого возраста, что может быть связано с прицельной диагностикой данного осложнения и плохим гликемическим контролем в исследуемой группе, а также наличием эндотелиальной дисфункции с повышением уровня молекул межклеточной адгезии.

Была проанализирована и распространённость других микрососудистых осложнений сахарного диабета в исследуемой группе. Чаще всего встречается такое осложнение как хроническая болезнь почек (ХБП). Оно было обнаружено у 82,3% лиц от общего количества больных СД 1 типа и составило 115 человек. Среди пациентов указанной группы диабетическую ретинопатию 1 степени имеют 32 человека, что составляет 22,6% от общего количества лиц с СД 1 типа, а 2 степени – 7 человек (4,8% от общего количества больных). Диабетическая автономная нейропатия кардиоваскулярной формы, как уже было указано выше, была выявлена у 42,1% лиц, что составляет 59 человек, а сенсомоторной формы у 61,3%, то есть у 86 пациентов. Среди больных с ДКАН обнаружено 34 пациента с диастолической дисфункцией левого желудочка, что составляет 57,6% от общего количества пациентов, страдающих ДКАН

В обследовании участвовали лица со стажем сахарного диабета от 3 до 16 лет. При этом у больных СД 1 типа не установлены выраженные изменения в структуре ЛЖ при сравнении с контролем. Возможно, сыграл роль тот факт, что

выборка обследуемых лиц подбиралась с учетом жестких возрастных ограничений (пациенты до 40 лет) и критериев исключения патологических состояний.

В работе были получены результаты, говорящие о выраженной ассоциации ДКАН с кардиомиопатией. Это соотносится с данными литературы [179, 194, 199, 204]. Диагностика наличия кардиомиопатии после проведения ЭхоКГ и обнаружению ДДЛЖ была возможна благодаря применению в дизайне исследования строгих критериев исключения. У 34 пациентов выявлено ДДЛЖ, что составляет 24,3% от общего количества лиц с СД 1 типа. [81, 98, 102].

Кардиомиопатия на фоне автономной нейропатии формировалась у пациентов при длительности заболевания более 5 лет. Указанное осложнение наиболее распространено у лиц со стажем СД 1 типа более 10 лет, а именно у 57,1% лиц из названной подгруппы. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы [149, 163, 179].

Длительная гипергликемия как пусковой механизм развития осложнений сахарного диабета неоспорима. Согласно современной теории «метаболической памяти» при неблагоприятном гликемическом контроле происходит запуск патологических механизмов приводящих к прогрессированию микрососудистых осложнений в течении длительного времени, по меньшей мере до 10 лет. Диастолическая дисфункция левого желудочка является маркером кардиомиопатии. По результатам дообследования частота выявления ДДЛЖ достигала 24,3% категории больных молодого возраста без четких клинических признаков сердечной недостаточности. В настоящей работе показана взаимосвязь между распространенностью поражений сердца, в том числе диастолической дисфункции левого желудочка и длительностью СД 1 типа, а также степенью компенсации углеводного обмена [28, 48, 69, 81, 83]. В литературе ДДЛЖ среди больных СД 2 типа диагностируется от 50 до 75% [5, 7, 29, 58, 61].

Гипергликемия, вызывающая гликозилирование гемоглобина с повышением его сродства к кислороду, так же является одним из факторов формирования кардиомиопатии. Увеличение гликированного гемоглобина в свою очередь приводит к гипоксии тканей и вызывает усиленную генерацию активных



форм кислорода, и как следствие увеличивает скорость перекисного окисления липидов, с формированием эндотелиальной дисфункции [8, 17, 70, 94].

Необходимо учитывать возможность развития диабетической кардиомиопатии в связи с метаболическими нарушениями в кардиомиоцитах. Диабетическая кардиомиопатия может быть вызвана первичным дефектом в стимуляции гликолиза и окисления глюкозы [8, 17, 166, 177, 182]. Как известно, АТФ необходима для поддержания активного ионного транспорта и образуется она посредством гликолиза, который снижается у больных СД. Это приводит к повреждению мембранной структуры клеток [8, 17]. Предполагается, что из-за клеточного истощения транспортеров глюкозы у пациентов с сахарным диабетом нарушается утилизация глюкозы [82]. Данное обстоятельство может быть устранено с помощью инсулиновой терапии. [60, 69].

Снижение окисления глюкозы является причиной понижения активности пируватдегидрогеназы и накопления продуктов окисления жирных кислот [60, 69]. В результате окислительного стресса, вызванного бета-окислением жирных кислот, повышается проницаемость эндотелия и синтез триглицеридов, что приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и ингибированию Са-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, Na, K-АТФ-азы, Na/Ca-обмен, снижение конфетрации АТФ в миокарде, изменение работы потенциал-зависимых кальциевых каналов [7, 60]. Данные нарушения приводят к перегрузке митохондрий катионами кальция и истощению запасов АТФ, сократительной недостаточностью и гибелью клеток, что приводит к развитию дисфункции миокарда. Как результат возникают изменения в экспрессии миозина. Фосфорилирование миозина вносит вклад в развитие миофибриллярного ремоделирования в диабетическом сердце (7).

Таким образом, можно говорить о том, что первоначальным звеном в развитии выявленных изменений в структуре миокарда, в частности, диастолической дисфункции левого желудочка, является гипергликемия, и, как следствие, энергетический дефицит, гликирование белков и провокацию различных путей распада глюкозы [7, 60].

Выявленные изменения указывают на ранние признаки нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД, не имеющих клинические проявления кардиомиопатии.

После анализа параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в группе пациентов с диабетической КМП были выявлены три типа спектра, при этом гораздо чаще встречался тип нарушения релаксации 1 типа. Он был обнаружен у 55,9%, что составляет 19 пациентов. Псевдонормальный тип определен у 10 больных (29,4%), 5 пациентов составляли группу с рестриктивным типом (14,7%).

Особое влияние на поражение сердца оказывает эндотелиальная дисфункция и диабетическая микроангиопатия; поскольку повторные эпизоды ишемии миокарда и реперфузионное повреждение способны приводить к развитию фиброза. Активация нейрогуморальных компенсаторных механизмов приводит к некрозу и апоптозу кардиомиоцитов [63].

У большинства больных СД 1 типа наблюдается дисфункция эндотелия, о чем свидетельствует высокий уровень sE-selectin и sICAM-1. В процессе обследования лиц с СД 1 типа было проведено исследование маркеров эндотелиальной дисфункции, в результате которого у всех пациентов с указанным заболеванием выявлено увеличение содержания молекул межклеточной адгезии sICAM-1. У больных сахарным диабетом 1 типа данный параметр на 36,65% выше по сравнению аналогичным показателем в группе здоровых лиц. Обнаружено увеличение уровня селектинов при сравнении с показателями в контрольной группе, в частности sE-selectin на 63,75%.

Обнаружено, что уровень содержания sICAM-1 растет вместе с длительностью сахарного диабета 1 типа и особенно резко он возрастает у больных со стажем болезни более 10 лет. Также содержание sE-selectin в сыворотке крови больных СД 1 типа с длительностью заболевания более 10 лет превышает величину указанного параметра у лиц со стажем 5-10 лет на 21%.

Нами были оценены показатели эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с автономной нейропатией. Выявлено, что больные без диабетической

автономной нейропатии имеют содержание sE-селектина на 50,6% выше, чем пациенты контрольной группы. А лица с сахарным диабетом с диабетической автономной нейропатией – на 58,5% больше по сравнению с данным показателем у здоровых испытуемых. Уровень sP-selectin у больных СД 1 типа без диабетической автономной нейропатии был выше указанного показателя среди когорты здоровых испытуемых на 21,5%, а при наличии указанного осложнения – на 20,6%. Также у больных с КДАН концентрация молекулы межклеточной адгезии-1 была выше значений указанного параметра у лиц из контрольной группы на 28%, а у пациентов без КДАН – на 36,5%. [70, 77, 98, 103]. При сравнении вышеуказанных показателей между группами пациентов с сахарным диабетом 1 типа с диабетической автономной нейропатией и без нее, было обнаружено, что уровни sE-selectin в 1 группе выше на 5%, а уровень sICAM-1 выше на 6,5%.

В работе исследованы маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД 1 типа с кардиомиопатией и без данного осложнения. У всех групп лиц с диабетом сывороточные концентрации sE-selectin, sP-selectin и sICAM-1 были выше перечисленных показателей контрольной группы. Уровень sE-selectin был больше у лиц без дисфункции диастолы на 28,93%, а в группе пациентов с данным осложнением – на 55,6% по сравнению с контрольной группой. Концентрация молекулы межклеточной адгезии-1 у пациентов с СД 1 типа, не имеющих ДДЛЖ, была выше на 11,93%, а у группы людей с диабетом и диастолической дисфункцией – на 58,37% при сравнении с когортой здоровых лиц.

Сравнивая вышеперечисленные показатели между исследуемыми группами, обнаружены их большие значения при наличии диастолической дисфункции ЛЖ: sE-selectin на 20,68%, sICAM-1 на 41,49%.

Молекулы межклеточной адгезии при различных типах диастолической дисфункции различался. Содержание молекулы межклеточной адгезии-1 в крови группы больных сахарным диабетом 1 типа с дисфункции ЛЖ рестриктивного типа на 24,72% меньше, чем при ДДЛЖ псевдонормального типа в той же группе, а по сравнению с больными с дисфункции 1 типа – ниже на 44,61%. Данный показатель

в подгруппе больных СД 1 типа с ДДЛЖ псевдонормального типа на 26,42% ниже, чем в группе пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка 1 типа.

Повышение уровня sICAM-1 и sE-селектина указывает на важную роль дисфункции эндотелия в процессе развития ДДЛЖ. Увеличение показателей sICAM-1 и sE-selectin указывает на возможность использования этого теста для ранней диагностики микрососудистых осложнений СД, что важно в клинической практике.

Выше указывалось, что гипергликемия, как один из мощных патологических процессов, вызывает серьезные биохимические, иммунологические и метаболические нарушения. В результате активируются провоспалительные цитокины, возникает оксидантный стресс, и, как следствие, формируются процессы хронического воспаления в диабетическом сердце, что выражается повышением содержания в сыворотке уровня молекул межклеточной адгезии [45, 100, 102, 103, 105, 133]. При возникновении воспалительного процесса эндотелиоциты экспрессируют молекулы клеточной адгезии, являясь источником прокоагулянтов, антикоагулянтов и медиаторов острой фазы. К молекулам клеточной адгезии относят E- и P-selectin, экспрессируемые на поверхности лейкоцитов и эндотелия. Селектины опосредуют самую раннюю стадию прилипания - обратимую адгезию. Сначала происходит выделение из эндотелия E-selectin для нейтрофилов, что объясняет их раннюю эмиграцию из сосудистого русла. Затем следует выделение интегринов и межклеточных адгезивных молекул (ICAM-1 и VCAM-1), ответственных за поздние стадии адгезии активированных лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию [70, 77, 99]. По нашим предположениям повышение уровня молекул межклеточной адгезии, является причиной нарушения микроциркуляции сердца, что приводит к развитию нарушений тугоэластических свойств миокарда и развитию дисфункции левого желудочка, а в дальнейшем формированию сердечной недостаточности.

Молекулы адгезии могут рассматриваться как предикторы раннего задействования эндотелия микрососудов до развития критических осложнений, однако в дальнейшем не отражают степень тяжести состояния, так как при тяжелых

нарушениях диастолической функции рестрективного типа отмечается снижение sE-селектина [8].

Мы предполагаем, что в процессе формирования кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии так же имеют важную роль молекулы межклеточной адгезии. При повышении уровня их в крови возможно происходит тромбообразование микрососудов нервов, иннервирующих сердце, что вызывает ДКАН. А ДКАН в свою очередь является один из факторов развития кардиомиопатии.

В работе были исследованы показатели оксида азота (NO) и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) в крови пациентов с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа показатели (NO) и эндотелиальной синтазы оксида азота ниже, чем в контрольной группе, что соответствует литературным данным [13, 132]. При исследовании содержания оксида азота NO<sub>x</sub> (сумма эндогенных нитритов и нитратов) в крови пациентов с сахарным диабетом и кардиомиопатией было выявлено незначительное повышение.

Эндотелиальная дисфункция имеет большое значение в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при сахарном диабете.

Оксид азота играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и является одним из маркеров эндотелиальной дисфункции. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3), расположенный на 7 хромосоме в области q36.1 [10, 21, 22, 23, 47, 67, 96, 154, 155, 168], контролирует образование оксида азота. Мутация в кодоне 786 гена NOS3 приводит к замене аминокислоты тимина на цитозин, что в дальнейшем приводит к снижению синтеза NO [10, 22, 47, 155, 168]. В некоторых работах изучался полиморфный маркер T(786)C гена NOS3 и выявлена его роль в развитии диабетической нефропатии при СД типа 1 [12]. Ряд авторов описывают, что наличие мутантной аллели С полиморфизма T786C гена NOS3 приводит к нарушению функции фермента эндотелиальной синтазы и тем самым снижению концентрации NO, что приводит к вазоспазму коронарных сосудов [Куба А.А. и др., 2015; Nakayama M. et al., 1999; Li J. et al., 2010]. [8]

Вероятно, в синтезе оксида азота, кроме эндотелиальной NO, принимает участие также индуцибельная NO, связанная с повреждающим действием хронической гипергликемии, активизирующимся на фоне сахарного диабета и, тем самым, повышающая уровень оксида азота у пациентов с нарушением углеводного обмена.

В нашей работе было проведено генотипирование полиморфных вариантов гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена. В исследовании был проведен генетический анализ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с развитием автономной кардиоваскулярной нейропатии и без таковой, а также наличием или отсутствием диастолической дисфункции левого желудочка у больных с патологией углеводного обмена. Выявлено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов соответствует закону Хайди–Вайнберга.

Была выявлена разница по частотам генотипов и аллелей полиморфизма гена NOS3 C(786)T у данной категории больных. У пациентов с СД 1 типа без признаков диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии носительство гетерозиготного генотипа СТ на 42,1% встречается чаще, чем в группе лиц с диабетом 1 типа с наличием КДАН. При у больных СД 1 типа с КДАН, на 11,1% чаще встречался гомозиготный генотипа ТТ, чем у пациентов с сахарным диабетом без КДАН. У лиц СД 1 типа без КДАН на 10,9% чаще обнаруживается наличие аллеля С полиморфизма гена NOS3 по сравнению с больным диабетом 1 типа с ДКАН.

Было выявлено, что среди лиц с сахарным диабетом 1 типа с диастолической дисфункцией левого желудочка и без указанного осложнения гетерозиготы СТ NOS3 C(786)T встречались в 26,4% и 52,8% случаев, соответственно. В группе пациентов без нарушения функции расслабления в 1,6 раза чаще выявлялись гомозиготы СС, и в 1,6 раза реже регистрировались гомозиготы ТТ гена NOS3 C(786)T, чем среди испытуемых с ДДЛЖ. Из полученных данных о распределении частот, риски развития диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с сахарным диабетом 1 типа растут у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ

NOS3C(786)T (ОШ 2,58, 95ДИ: 1,16-5,76) и уменьшаются при генотипе СТ в 3 раза (ОШ 0,33, 95%ДИ: 0,14-0,79) [22, 47, 96].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что риски развития диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с сахарным диабетом 1 типа возрастает у пациентом с гомозиготным генотипом ТТ NOS3(C786T).

Таким образом, длительная гипергликемия активизирует выработку eNOS и снижению выработки метаболитов оксида азота на фоне хронической гипоксии и активацией процессов перекисного окисления липидов, которые ведут повышенной выработки провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии. Это способствует дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции, а также повреждению миокарда у больных сахарным диабетом. В нашем исследовании уровень оксида азота не повышался у пациентов СД в изучаемых группах, это можно объяснить тем, что, на фоне сахарного диабета процесс хронического воспаления приводит к повышенному потреблению NO и усиленная его деградация за счет взаимодействия с активными формами кислорода, включая супероксид-анион, а также другими продуктами перекисного окисления. Возможному развитию резистентности к вазодилатирующему эффекту оксида азота, что подтверждается некоторыми данными, опубликованными в зарубежной литературе [164-166], тогда как при генотипировании гена NOS3 у больных СД 1 типа с диастолической дисфункцией ЛЖ, носители аллелей Т имели незначительно высокие значения суммарных метаболитов оксида азота.

У пациентов исследуемой группы с диабетической кардиомиопатией генотип ТТ встречался чаще, что может являться протективным действием в процессах развития атерогенеза, при этом возможно неблагоприятное влияние на развитие некоронарогенного поражения миокарда при сахарном диабете.

В исследуемых группах лиц с сахарным диабетом 1 типа было изучено распределение частот генотипов и аллелей гена POLG1T(-365)C. Носительство гетерозиготного генотипа ТС на 11,8% встречалось чаще у пациентов без симптомов кардиоваскулярной нейропатии, тогда как частота генотипа СС в

группе пациентов сахарным диабетом с ДКАН встречалась на 12% чаще, по сравнению с группой без ДКАН. [22, 90, 143, 186, 187]

В результате проведенных исследований выявлено, что исследуемые генотипы и аллели гена POLG1 T(-365)C не оказывали влияния на развитие функции расслабления ЛЖ при сахарном диабете 1 типа.

В структуре гистосовместимости человека выделяют 200-220 генов, около трети из них принимают участие в процессе иммунного ответа. Ввиду физического близкого расположения происходит образования устойчивых гаплотипов наиболее известными являются HLA-A1, DR1, DR3, DRB1 [148]. HLAII класса отвечает за презентацию антигенов в межклеточном пространстве- CD4+ Т-лимфоцитам [97, 148]. В различных исследованиях описано, что гены HLA-DRB1 могут влиять на риск развития СД 1-го типа. Более того, при СД1 гаплотип (DR1 / 10) -DQB1 \* 05: 01 и (DR1 / 10) -DQB1 \* 05: 01 / DRB1 \* 04: 01-DQB1 \* 03: 02 HLA ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [200]. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1\*0101-DQA1\*01-DQB1\*05 и аллелем HLA-DRB1\*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска) [97, 200]. Среди Европейской расы выявлен риск в развитии СД 1 типа носителей ассоциации DRB1 \* 03: 01 (коэффициент соотношения [OR] 2,09, P = 2,71 \* 10<sup>-220</sup>) гаплотипов [97, 148]. Но об ассоциации носителей HLA-DRB1 с поражением сердечно-сосудистой системы данных немного. В нашем исследовании получена ассоциация HLA-DRB1 – с развитием сахарного диабета 1 типа и развитием диабетической кардиомиопатии.

Частота аллели 03 гена HLA- DRB1 на 7,5% выше при сердечно-сосудистой нейропатии у больных СД 1 типа, чем у пациентов СД без наличия ДКАН (ОШ 12,4, 95%ДИ: 1,52-100,9). У больных с СД 1 типа без проявлений ДКАН аллели 07 (ОШ 0,22, 95%ДИ: 0,06-0,81) и 09 (ОШ 0,12, 95%ДИ: 0,03-0,57) встречались чаще на 0,7% и 10,1%, соответственно, чем в группе больных сахарным диабетом 1 типа с клиникой ДКАН.



Частота аллели 03 гена HLA-DRB1 на 16,8% выше у больных СД 1 типа наличием ДДЛЖ, чем у пациентов СД без диастолической дисфункции ЛЖ (ОШЗ,12, 95%ДИ: 1,31-7,39).

Возможная роль аллели 03 гена HLA- DRB1 в формировании диабетической кардиомиопатии в активации у носителей данного генотипа аутоиммунного процесса.

В результате использования метода бинарной логистической регрессии нами выявлены факторы влияющие на прогноз развития кардиомиопатии у больных СД 1 типа. Так можно выделить наиболее значимые факторы такие как: концентрация молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, факта наличия диабетической автономной нейропатии, наличия аллеля T гена NOS3.

Таким образом, по данным проведенного исследования эндотелиальной дисфункции выявлена четкая взаимосвязь повышения уровня sICAM-1и sE-selectin в сыворотке крови с развитием диабетической автономной нейропатии и диабетической кардиомиопатии [169, 174]. Генетический анализ позволил выявить ассоциацию развития диабетической кардиомиопатии у больных с гомозиготным генотипом TT NOS3 (C786T) и увеличением риска развития кардиомиопатии у носителей аллели T в 2,5 раза.

## ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста часто выявляется диабетическая нефропатия (82,3%), полинейропатия (63,3%), диабетическая ретинопатия (22,6%), диабетическая автономная нейропатия (42,1%). Диабетическая кардиомиопатия встречается в 24,3% случаев. Уровень гликированного гемоглобина, стаж сахарного диабета и частота диабетической автономной нейропатии в группе больных диабетической кардиомиопатией выше по сравнению с аналогичными показателями пациентов сахарным диабетом 1 типа без данного осложнения.
2. В группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявленный повышенный уровень sE-селектина, sP-селектина и растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции, оцененная по уровню sICAM-1 (растворимой молекулой межклеточной адгезии-1), прямолинейно связана с длительностью диабета.
3. Уровень sE-селектина увеличивался в группе пациентов с диабетической автономной нейропатией на 5%, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 - на 6,5% относительно показателей больных сахарным диабетом 1 типа без данного осложнения. При диабетической кардиомиопатии концентрации sE-селектина, растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 соответственно увеличивались на 20,68% и 41,49% по сравнению с пациентами, не имеющие данного осложнения.
4. Генотип TT гена NOS3 C(786)T выявлялся на 22,7% чаще в группе больных с диабетической кардиомиопатией. Риск развития диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа в 2,5 раза выше у носителей аллеля T. У пациентов с наличием сахарного диабета 1 типа и диастолической дисфункцией левого желудочка частота аллеля 03 гена HLA-DRB1 на 16,8% выше, чем у лиц с сахарным диабетом без кардиогемодинамических нарушений. Наличие

аллеля С снижает риск развития кардиомиопатии на 61%. Существенных различий в концентрации стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с диабетической кардиомиопатией в зависимости от генотипа гена NOS3 C(786)T не выявлено. Распределение генотипов T(365)C гена POLG1 у больных сахарным диабетом 1 типа, независимо от наличия кардиомиопатии, не отличалось от здоровой популяции.

5. Независимыми факторами риска развития диабетической кардиомиопатии являются наличие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, концентрация растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 и наличие аллеля T гена NOS3 синтазы оксида азота.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным сахарным диабетом 1 типа рекомендовано проводить комплексное обследование, включающее выполнение кардиоваскулярных «прикроватных» тестов с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии при длительности заболевания более 5 лет, а также лабораторные исследования уровня sE-selectin и sICAM-1 крови и ЭхоКГ для определения структурно-функциональных параметров сердца с целью ранней диагностики диабетической кардиомиопатии.

2. Для оценки риска развития кардиомиопатии у больных СД 1 типа возможно использовать расчёт по формуле

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.2343 + 0.1637x + 0.1611y + 0.8222z)}}$$

где  $p$  – вероятность развития диабетической кардиомиопатии;  $x$  – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Нг/Мл равен 3, при концентрации от 415 до 608 Нг/Мл равен - 2, при концентрации менее 415 Нг/Мл равен 1;  $y$  – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0;  $z$  - при наличии аллеля T гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0. При  $p < 0,5$  вероятность развития КМП отсутствует, а при  $p > 0,5$  вероятно развитие КМП

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В целях ранней диагностики диабетической кардиомиопатии у лиц среднего и молодого возраста перспективно продолжение изучения генетических аспектов предрасположенности развития данного осложнения. Так же необходимо продолжить изучение механизмов межклеточных взаимодействий для разработки новых путей патогенеза формирования поражения миокарда при сахарном диабете 1 типа, что позволит определить патогетически обоснованную терапию и возможности профилактики данного осложнения.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
ДКАН	– диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия
ДКМ	–диабетическая кардиомиопатия
ДМО	– диабетический макулярный отек
ДПН	– диабетическая полинейропатия
ДР	– диабетическая ретинопатия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИОЛП	– индексированный объем левого предсердия
КАН	– кардиоваскулярная нейропатия
КГ ЛЖ	– концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР ЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка
КМП	– кардиомиопатия
КПГ	– конечные продукты гликозилирования
КР	– концентрическое ремоделирование
КСО ЛЖ	– конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	– конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МАУ	– микроальбуминурия
Me	– медиана
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ОТС ЛЖ	– относительная толщина стенки левого желудочка
ПЖ	– правый желудочек

ППТ	– площадь поверхности тела
СД	– сахарный диабет
СУ	– систолическое укорочение
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТР	– трикуспидальная регургитация
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
DGAP	– дигидроксиацетонфосфата
HbA1c	– гликированный гемоглобин
ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии-1
ICAM-2	– молекула межклеточной адгезии-2
ICAM-3	– молекула межклеточной адгезии-3
IL-1	– интерлейкин-1
IL-1 $\beta$	– интерлейкин-1 $\beta$
IL-6	– интерлейкин-6
IL-10	– интерлейкин -10
IDF	– Международная Федерация Диабета
NO	– оксид азота
NOS3	– эндотелиальная синтаза оксида азота
POLG1	– ген митохондриальной ДНК-полимеразы
sE-selectin	– растворимый E-селектин
sP-selectin	– растворимый S-селектин
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли- $\alpha$
TGF- $\beta$	– трансформирующего фактора роста-бета
UKPDS	– Британское проспективное исследование сахарного диабета
VCAM-1	– молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблина К.Н. Острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным кардионейропатией / К.Н. Аблина, С.В. Какорин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 94-97.
2. Аблина К.Н. Хроническая сердечная недостаточность при диабетической автономной кардионейропатии / К.Н. Аблина, С.В. Какорин, А.М. Мкртумян // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 71-73.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – DOI 10.14341/DM20171S8. – 8-й выпуск. – Москва : УП ПРИНТ, 2017. – С. 113. – ISBN 978-5-91487-090-1.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – DOI 10.14341/DM22S1. – 9-й выпуск. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – С. 211. – ISBN 978-5-91487-136-6.
5. Алехин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 40-45.
6. Алферова М.А. Основы прикладной статистики : учебное пособие / М.А. Алферова, И.М. Михалевич, Н.Ю. Рожаква. – Иркутск : ИГИУВ, 2007. – С. 23.
7. Аракелянц А.А. Поражение сердца при сахарном диабете / А.А. Аракелянц, С.Г. Горохова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 1 (45). – С. 80-86.
8. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией / А.А. Куба, Ю.М.



Никонова, О.М. Феликсова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 19.

9. Ахматова Ф.Д. Методологические аспекты и клиническая значимость диабетической кардиальной автономной нейропатии / Ф.Д. Ахматова, М.И. Мержаева, А.А. Александров // Сахарный диабет. – 2003. – № 1. – С. 8-10.

10. Бебякова Н.А. Роль аллельного полиморфизма T786C гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании периферического тонуса сосудов / Н.А. Бебякова, О.М. Феликсова, А.В. Хромова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3. – С. 112-113.

11. Бельчина Ю.Б. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова // Endocrinologia. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 33-38.

12. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В.Л. Останко, Т.П. Колачева, Е.В. Калюжина [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280 // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 264-280.

13. Богомоллова И.К. Оксид азота и его метаболиты как маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом / И.К. Богомоллова, В.А. Михно // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2011. – № 1. – С. 140-146. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2011-god/oksid-azota-i-ego-metabolity-kak-markery-disfunkcii-jendotelija-u-bolnyh-saharnym-diabetom> (дата обращения: 11.04.2015).

14. Бондарь И.А. Влияние диабетической автономной нейропатии на ремоделирование миокарда при сахарном диабете 1 типа / И.А. Бондарь, Е.А. Королева, О.Г. Чудинова // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 49-52.

15. Бондарь И.А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Бондарь, А.А. Демин, О.Ю. Шабельникова / Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 41-46.

16. Вазомоторная дисфункция эндотелия артерий и гипергомоцистеинемия как факторы риска прогрессирования диастолической сердечной недостаточности при нарушении углеводного обмена / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 918-923.
17. Валеева Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 56-60.
18. Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российскому кардиологическому журналу. – 2012. – № 3 (95), приложение 1. – С. 1-28.
19. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Е.Ф. Лукушкина, Л.В. Казакова, Е.И. Карпович [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 36-40.
20. Взаимосвязь метаболических фенотипов с сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.В. Леонова, Г.А. Чумакова, А.К. Вигель, С.В. Пушкарева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 102-106.
21. Взаимосвязь полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы, eNO-синтазы и развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / И.А. Бондарь, М.Л. Филиппенко, И.П. Рогова, Е.Н. Воронина / Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 47, № 1. – С. 103-108.
22. Влияние полиморфизма гена NOS3 (C786T) и POLG1 т(-365)с у больных сахарным диабетом 1 типа на развитие диастолической дисфункции левого желудочка / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г. / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 65-66. – ISBN 978-5-904934-30-9.

23. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.Н. Моргунов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 339-343.
24. Генетический полиморфизм у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцева, А.Л. Ураков, О.В. Занозина. – DOI 10.17691/stm2019.11.2.08 // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 57-62.
25. Гены синтеза оксида азота в развитии предрасположенности к сахарному диабету 1 типа / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, Н.В. Тарасенко, Т.В. Тарасенко // Сахарный Диабет. – 2007. – № 2. – С. 9-13.
26. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю.А. Данилова ; под ред. Н.Е. Бузукашвили, Д.В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с. – ISBN 5-89816-009-4.
27. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск : Наука. – 2014. – С. 448. – ISBN 978-5-02-019144.
28. Голухова Е.З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Е.З. Голухова, А.З. Мустафаева // Креативная кардиология. – 2013. – № 2. – С. 46-52.
29. Дедов И.И. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. / И.И. Дедов. – DOI 10.14341/DM12208 // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S2-2. – С. 4-61.
30. Денисова А.Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа : клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Денисова Алла Геннадьевна. – Пенза, 2017. – 304 с.
31. Денисова А.Г. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете : клинико-инструментальная оценка / А.Г. Денисова, И.П.

Татарченко, Н.В. Позднякова // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2016. – № 3. – С. 94-99.

32. Дзугкоев С.Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (8). – С. 63-68.

33. Диабетическая кардиомиопатия. Резистин : контроль гипертрофии миокарда / А.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (5). – С. 534-539.

34. Диагностика нарушений variability сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа / Р.Р. Мухарямова, С.Д. Маянская, Ф.В. Валеева [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 83-87.

35. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM при ишемической болезни сердца / И.С. Белокопытова, О.В. Москалец, Ф.Н. Палеев, О.В. Зотова / Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 4. – С. 62-65.

36. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский, Т.Е. Дикова. – DOI 10.14341/2072-0351-5944 // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 40-44.

37. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа / В.И. Сизиков, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова, И.Ю. Быкова // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 46-48.

38. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии / А.А. Афонин, М.В. Комкова, Г.А. Галкина, Н.В. Морозова // Сахарный диабет. – 2009. – № 1. – С.29-32.

39. Драпкина О.М. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2015. – № 3. – С. 84-92.

40. Драпкина О.М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия и кардиология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 62-65.
41. Друк И.В. Сердечная недостаточность и СД 2 типа / И.В. Друк, Г.И. Нечаева // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 41-47.
42. Замятова Л.В. Определение уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 для ранней диагностики диабетических микроангиопатий / Л.В. Замятова, М.А. Киселева, В.П. Колчина // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. XII, № 2. – С. 42-43.
43. Зуева Т.В. Современный взгляд на патогенез и диагностику диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа / Т.В. Зуева, Т.В. Жданова, С.Е. Уразлихина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. 105, № 13. – С. 31-38.
44. Иванов Д.А. Алгоритм диагностики, профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии у детей / Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 33. – С. 33-38.
45. Изучение количества циркулирующих прогениторных клеток эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа / А.В. Соколова, Т.Н. Кочегура, Е.В. Парфенова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (3). – С. 51-56.
46. Изучение молекул адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов у больных с диабетической микроангиопатией / Т.В. Кочемасова, М.В. Шестакова, Т.М. Миленьякая [и др.] // Молекулярная медицина. – 2004. – № 2. – С. 28-32.
47. Исследование полиморфизма гена NOS3 (C786T) у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г. / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 64-65. – ISBN 978-5-904934-30-9.
48. Какорин С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян //

Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 40. – С. 52-60.

49. Карасева Н.В. Ранняя диагностика диастолической сердечной недостаточности и артериальной ригидности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Карасева Наталья Викторовна. – Москва, 2018. – 220 с.

50. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете типа 1 : роль дисфункции эндотелия / М.В. Шестакова, И.Р. Ярик-Мартынова, Н.С. Иванишина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 35-41.

51. Касаткина С.Г. Клинически-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул межклеточной адгезии у больных СД 2 типа / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С. 47-50.

52. Кисилева М.А. Клинико-диагностическое значение молекул межклеточной адгезии-1 в распознавании стадий микроангиопатий у больных сахарным диабетом 1-го типа : специальность 14.00.15 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Кисилева Мария Алексеевна. – Астрахань, 2005. – 138 с.

53. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Пospelова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 30-34.

54. Коваленко Т.В. Кардиальная автономная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Т.В. Коваленко, А.В. Блинов, Ю.Л. Кузелин // Медицинский альманах. – 2008. – № 3. – С. 116-118.

55. Коненко И.В. Воздействие на факторы риска – реальный путь профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 103-108.

56. Коненков В.И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете : новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17-27.

57. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии / А.Р. Бабаева, А.А. Тарасов, Т.А. Безбородова, О.А. Захарьина // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 3-8.

58. Королева Е.А. Диагностическая значимость variability сердечного ритма при кардиоваскулярной форме диабетической автономной нейропатии : специальность 14.00.06 «Кардиология» ; 14.00.03 «Эндокринология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Королева Елена Анатольевна. – Новосибирск. – 2005. – 162 с.

59. Королева Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидным ожирением и артериальной гипертензией / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тигманова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 20-24.

60. Королева Е.В. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 58, № 4. – С. 156-159.

61. Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 56-60.

62. Кратнов А.Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Е. Кратнов, Е.В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 58-62.

63. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 14-20.

64. Курумова К.О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек : специальность 14.01.02 «Эндокринология» : автореферат диссертации на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Курумова Ксения Олеговна. – Москва, 2010. – 27 с.

65. Лаврова Е.А. Автономная кардиоваскулярная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1 типа // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 37-42.

66. Латфуллин И.А. Кардиоваскулярная автономная невропатия как осложнение сахарного диабета / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, М.А. Мингазетдинов. – DOI 10. 17750/KMJ2016-1000 // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 1000-1002.

67. Лычкова А.Э. Оксид азота и вегетативная нервная система // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 1. – С. 72-95.

68. Малярчук Б.А. Полиморфизм 5'-области промотера гена митохондриальной  $\gamma$ -ДНК-полимеразы в популяциях человека / Б.А. Малярчук, М.А. Перкова, Н.В. Деренко // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 924-926.

69. Мамедов М.Н. Оценка взаимосвязи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета / М.Н. Мамедов, М.Н. Коренева, Щ.Ш. Ойноткинова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 2. – С. 46-51.

70. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 25–32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2017-god/markery-jendotelialnoj-disfunkcii-i-nekotorye-citokiny-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa-c-diabeticheskoj-kardiomiopatiej> (дата обращения: 12.12.2017).

71. Махамат К. Характеристика субклинического поражения левого желудочка у молодых пациентов сахарным диабетом 1 типа без ишемической болезни сердца / К. Махамат, Д.А. Медведев, В.П. Ефимова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 2. – С. 107-114.



72. Методика диагностики диабетической кардиомиопатии / М.Ю. Якушева, А.П. Сарапульцев, А.Н. Дмитриев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 246-249.

73. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа / Й.К. Махамат, Д.А. Медведев, В.П. Ефимова [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 4-5. – С. 12-17.

74. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии // Практическая медицина. – 2013. – № 1 (69). – С. 75-79.

75. Национальные рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.18087/cardio // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.

76. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6-71.

77. Некоторые маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии / М.К. Хачерян, В.И. Просяник, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 4. – С. 11-16. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2016-god/nekotorye-markery-disfunkcii-jendotelija-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa-pri-diabeticheskoj-kardiovaskuljarnoj-avtonomnoj-nejropatii> (дата обращения: 01.12.2016).

78. Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 2. – С. 47-53.

79. Оруджева С.Р. Ассоциация полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных сахарным диабетом 2 типа с ишемической болезнью сердца в

азербайджанской популяции // Современные инновации. – 2017. – № 4 (18). – С. 58-60.

80. Осложнения сахарного диабета : лечение, профилактика / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – С. 744. – ISBN 978-5-9986-0061-6.

81. Особенности кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 1–5. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/osobennosti-kardiogemodinamicheskikh-pokazatelej-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa> (дата обращения: 10.11.2014).

82. Особенности клинико-лабораторной манифестации сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа и микроповреждение миокарда / В.В. Дорофейников, Р.М. Бицадзе, А.Г. Обрезан [и др.] // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 18-25.

83. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС / А.Л. Хохлов, Н.О. Поздняков, А.Е. Мирошников [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58 // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 53-58.

84. Особенности сегментарной диастолической дисфункции и структурно-геометрической перестройки левого желудочка у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л.В. Казакова, Е.И. Карпович, Е.Ф. Лукушкина [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 65-70.

85. Патогенетическое значение однонуклеидного полиморфизма С 774Т гена эндотелиальной NO-синтазы в развитии метаболического синдрома / Н.С. Фаттахов, М.А. Василенко, Д.А. Скуратовская [и др.]. – DOI 10.18097/PVMS201662004447// Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 447-452.

86. Петина М.М. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа / М.М. Петина, Г.Н. Гороховская, А.И. Мартынов // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 88, № 2. – С. 32-36.

87. Петрик Г.Г. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения : фокус на гемостаз / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, Е.Д. Космачева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 114-118.

88. Полиморфизм G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Э.В. Давыдчик, В.А. Снежицкий, Т.Л. Степура [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 673-678.

89. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории республики Мордовия / Т.А. Дегаева, О.Г. Радайкина, А.А. Усанова [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2013. – № 1-2. – С. 53-56.

90. Полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, ассоциированной с мутацией гена POLG1 / М.И. Яблонская, Е.А. Николаева, П.А. Шаталов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-klinicheskikh-proyavleniy-progressiruyushey-mitohondrialnoy-entsefalomiopatii-assotsiirovannoy-s-mutatsiey-gena-polg1> (дата обращения: 03.11.2020).

91. Попов К.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении ранних морфофункциональных изменений миокарда у молодых лиц с сахарным диабетом 1-го типа / К.А. Попов, И.З. Бондаренко, Е.В. Бирюкова // Кардиосоматика. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 29-35.

92. Попов К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К.А. Попов, А.Ю. Токмакова, И.З. Бондаренко // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (3). – С. 185-193.

93. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом иммунологических показателей / В.П. Омельченко, С.А. Затонский, А.А. Демидова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 4 (2). – С. 325-329.

94. Радайкина О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина. – DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22685 // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 8-17.

95. Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – Иркутск. – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 51–54.

96. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае / М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание*. – 2018. – № 4. – С. 81–86. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2018-god/rol-geneticheskogo-polimorfizma-nos3-c786t-v-razvitii-diabeticheskoy-kardiomiopatii-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa-prozhivajushhih-v-zabajkalskom-krae> (дата обращения: 12.01.2019).

97. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, М.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева // *Проблемы Эндокринологии*. – 2020. – №4. – С. 9-15.

98. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в поражении сердца при сахарном диабете 1 типа / М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник, Д.М. Серкин // VIII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 24-25 сентября 2020 г. / под общей редакцией Н.В. Ларевой. – Чита, 2020. – С. 120-125. – ISBN 978-5-904934-27-9.

99. Роль межклеточной молекулы адгезии-1 в развитии диабетической ретинопатии / Т.В. Кочемасова, М.В. Шестакова, Т.М. Миленьякая [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2001. – № 4. – С. 14-18.

100. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.Л. Барбараш, О.Е. Авраменко, А.В. Осокина [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 39-45.

101. Роль синтаз оксида азота (NOS1, NOS3) в развитии предрасположенности к сахарному диабету 1 / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, Н.В. Тарасенко [и др.] // Сахарный диабет. – 2007. – № 2. – С. 9-13.

102. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с. – ISBN 978-5-9986-0300-6.

103. Сваровская А.В. Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сваровская Алла Владимировна. – Томск, 2017. – 316 с.

104. Северина А.С. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 38-43.

105. Сергиенко В.А. Корреляционная взаимосвязь между параметрами жесткости стенки артерий, концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пептида, функционально-структурными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и автономной невропатией сердца / В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко, Б.Н. Манковский. – DOI 10.14341/DM201347274 // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 72-77.

106. Сергиенко В.А. Сахарный диабет 2-го типа с кардиоваскулярной автономной невропатией / В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 125, № 9. – С. 51-54.

107. Сергиенко В.Б. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда / В.Б. Сергиенко, Л.Е. Самойленко // Кардиологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 43–51.

108. Серебренникова С.В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (C786T) у больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями сетчатки в Забайкальском крае / С.В. Серебренникова, Ю.В. Витковский // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2012. – № 1. – С. 17-21. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2012-god/polimorfizm-gena-jendotelialnoj-no-sintazy-c786t-u-bolnyh-s-perifericheskimi-vitreohorioretinalnymi-distrofijami-setchatki-v-zabajkalskom-krae> (дата обращения: 10.09.2014).

109. Серкин Д.М. Роль белков теплового шока и антител к ним, полиморфизма PPAR $\gamma$  рецептора в патогенезе эндокринной офтальмопатии : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Серкин Дмитрий Михайлович. – Чита, 2013. – С. 109.

110. Смирнов В.В. Диабетическая кардиомиопатия у детей / В.В. Смирнов, Я.А. Наумов // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 47-52.

111. Сорокина Ю.А. Влияние генетического полиморфизма у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на инсулинорезистентность и персонализацию фармакотерапии / Материалы конференций ГНИИ «НАЦРАЗВИТИЕ». Апрель 2019 : сборник избранных статей / под редакцией Ю.Ф. Эльзесер. – Санкт-Петербург : ГНИИ «Нацразвитие», 2019. – С. 162-164. – ISBN 978-5-6042447-2-2.

112. Сорокина Ю.А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцева // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 24-37.

113. Спицина Е.В. Исследование ассоциации рядов генов-кандидатов с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 : специальность 03.00.03 «Молекулярная биология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Спицина Екатерина Валентиновна. – Москва, 2008. – 24 с.

114. Стаценко М.Е. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа : фокус на нерешенные проблемы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 3 (11). – С 57-62.

115. Стаценко М.Е. Особенности функционального состояния почек и возможности дополнительной медикаментозной коррекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – № 1 (56). – С. 83-87.

116. Стаценко М.Е. Поражение сердца у больных сахарным диабетом 2 типа : факторы риска и механизмы развития / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – №1 (33). – С. 9-14.

117. Сторожаков Г.И. Кардиомиопатии : эволюция взглядов на проблему // Лечебное дело. – 2009. – № 1. – С. 3-12.

118. Сулаева О.Н. Полиморфизм генов, вовлеченных в регуляцию эндотелиального гомеостаза, и кардиометаболические риски у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.Н. Сулаева, С.В. Гончаров, А.С. Ларин. – DOI 10.24026/1818-1384.2(62).2018.135451 // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 9-14.

119. Титов В.Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования. Участие в патогенезе микроангиопатий, артериолосклероза и атеросклероза / В.Н. Титов, В.Н. Ширяева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 11. – С. 3-13.

120. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления : специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.

121. Ткачева О.Н. Диабетическая автономная нейропатия : руководство для врачей / О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с. – ISBN 978 5 9704 1040 0.

122. Федорова А.П. Ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и

гипотиреоза / А.П. Федорова, О.В. Серебрякова, О.А. Сизова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 54-58. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/remodelirovanie-miokarda-levogo-zheludochka-u-zhenshin-s-ishemicheskoy-bolezny-serdca-na-fone-saharnogo-diabeta-2-tipa-i-gipotireoza> (дата обращения: 12.02.2015).

123. Шайдуллина М.Р. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа / М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева, Э.З. Якупов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 84-89.

124. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа : новые маркеры ранней диагностики / И.А. Хрипун, М.Н. Моргунов, С.В. Воробьев [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2016-5-59-63 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. – 59-63.

125. Энерт А.В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и показателей суточного мониторирования артериального давления с диабетической нефропатией у детей и подростков, больных сахарным диабетом типа 1 / А.В. Энерт, С.Н. Иванов, Ю.Г. Самойлова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 63-69.

126. Энерт А.В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков / А.В. Энерт, Е.Б. Кравец, С.Н. Иванов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (2). – С. 77-84.

127. Энерт А.В. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков / А.В. Энерт, С.Н. Иванов, Ю.Г. Самойлова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2. – С. 38-43.

128. Яковлев В.М. Клинико-патогенетические аспекты диабетической кардиомиопатии / В.М. Яковлев, П.В. Яковлев, С.Ю. Мленник // Омский научный вестник. – 2000. – № 2. – С. 118-119.



129. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemichuman diabetic cardiomyopathy / L.J. Rijzewijk, R.W. van der Meer, H.J. Lamb [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 16. – P. 1524-1532.
130. Anselmino M. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the Euro Heart on Diabetes and the Heart / M. Anselmino, J. Öhrvik, L. Ryden // *Europ. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (24). – P. 3040-3045.
131. Angiogenesis and oxidative stress-related gene variants in recurrent pregnancy loss / M.F. Fortis, L.R. Fraga, J.A. Boquett [et al.]. – DOI 10.1071/rd17117 // *Reprod Fertil Dev.* – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 498-506.
132. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population / J. Seidlerová, J. Filipovský, O.Jr. Mayer [et al.]. – DOI 10.1016/j.niox.2014.11.016 // *Nitric Oxide.* – 2015. – № 44. – P. 47-51.
133. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Alder, H.A. Heil [et al.] // *B.M.J.* – 2000. – Vol. 321 (7258). – P. 405-412.
134. Associations between nitric oxide synthase 3 gene polymorphisms and preeclampsia risk : a meta-analysis / F. Zeng, S. Zhu, M.C. Wong [et al.]. – DOI 10.1038/srep23407 // *Scientificreports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 23407.
135. Banerjee M. Reactive etabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus / M. Banerjee, P. Vats. – DOI 10.4103/0971-6866.132747 // *Br. J. Biomed Sci.* – 2014. – Vol. 20, № 1.
136. Boyle P.J. Diabetes mellitus and macrovascular disease : mechanisms and mediators // *Amer. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 12-17.
137. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Unifying mechanism // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.
138. Campbell P. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses : Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes / P. Campbell, S. Krim, H. Ventura. – DOI 10.15420/CFR.2015.01.01.8 // *Cardiac Failure Review.* – 2015. – № 1 (1). – C. 8-10.

139. Capellini V.K. Diabetes and vascular disease : basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities / V.K. Capellini, A.C. Celotto, C.F. Baldo. – DOI 10.2174/157016110791330834 // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 526-544.

140. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes : clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.1239// *Diab. Metab. Res. Rev.* – 2011. – Vol. 27 (7). – P. 639-654.

141. Chen Y.-H. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms // Y.-H. Chen, S.-J. Lin, F.-Y. Lin [et al.]. – DOI 10.2337/db06-1103 // *Diabetes.* – 2007. – Vol. – 56. – P. 1559-1568.

142. Davidson M.H. Cardiovascular risk factors in a patient with diabetes mellitus and coronary artery disease : therapeutic approaches to improve outcomes : rerspectives of a preventive cardiologist / M.H. Davidson. – DOI 10.1016/j.amjcard.2012.08.033 // *Amer. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110 (9). – P. 43-49.

143. Depletion of mitochondrial DNA in fibroblast cultures from patients with POLG1 mutations is a consequence of catalytic mutations / N. Ashley, A. O'Rourke, C. Smith [et al.]. – DOI 10.1093/hmg/ddn150 // *Hum Mol Genet.* – 2008. – Vol. 17, № 16. – P. 2496–2506.

144. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy : a nationwide case-control study / A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.26.10.2791 // *Diabetes care.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 2791-2795.

145. Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, R.E. Maser, B.D. Mitchell [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.26.5.1553 // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 1553-1579.

146. Diabetic cardiomyopathy – What do we know about it? / M.A. Haq, V. Mutha, N. Rudd N, C.H. Wong. – DOI 10.4236/wjcd.2013.35A005 // *MJCD.* – 2013. – Vol. 3. – P. 26-32.

147. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy / A. Lorenzo-Almoros, J. Tunon, M. Orejas [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-017-0506-x // Cardiovasc. Diabetol. – 2017. – Vol. 16. – P. 28.
148. Eleven Amino Acids of HLA-DRB1 and Fifteen Amino Acids of HLA-DRB3, 4, and 5 Include Potentially Causal Residues Responsible for the Risk of Childhood Type 1 Diabetes / L.P. Zhao, G.K. Papadopoulos, W.W. Kwok [et al.]. – DOI 10.2337/db19-0273 // Diabetes. – 2019. – Vol. 68 (8). – P. 1692-1704.
149. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus : molecular mechanism and clinical implications / G. Taegher, L. Bertolini, G. Zoppini [et al.] // Diabet Med. – 2005. – № 22. – P. 999-1004.
150. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents / J.A. Miranda, V.A. Belo, D.C. Souza-Costa [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-012-1456-y // Mol Cell Biochem. – 2013. – Vol. 372, № 1-2. – P. 155-160.
151. Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory / C. Cencioni, F. Spallotta, S. Greco [et al.]. – DOI 10.1016/j.biocel.2014.04.014 // Int. J. Biochim. Cell. Biol. – 2014. – Vol. 51. – P. 155-158.
152. Fang Z.Y.F. Diabetic Cardiomyopathy and Diabetic Control Endocrine Reviews / Z.Y.F. Fang. – DOI 10.21689/2311-7729-2018-18-2-91-96 // PMЖ «Клиническая Офтальмология». – 2018. – № 2. – С. 91-96.
153. Follow-up of glycemic and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / R.A. Hayward, P.D. Reaven, W.L. Witala [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1414266 // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372 – P. 2197-2206.
154. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W.C. Sessa. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr304 // Eur. HeartJ. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 829-837.
155. Garne Y. Association of nitric oxide synthase 3 gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes // Y. Garne, R. Saravani, H.R. Galavi. – DOI 10.3892/br.2017.916 // Biomedical Reports. – 2017. – № 7. – P. 85-89.

156. Genetic risk factors for coronary artery spasm : significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786-C and missense Glu298Asp variants / M.Yoshimura, H. Yasue, M. Nakayama [et al.] // *J Investig Med.* – 2000. – Vol. 48 (5). – P. 367-374.

157. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843// *Diabetes research and clinical practice.* – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

158. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study / M. Lind, I. Bounias, M. Olsson [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)60471-6 // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 140–146.

159. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A.J. Karter, A. Ferrara [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.103.22.2668 // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2668-2673.

160. Guo R. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy : From mechanism to intervention. / R. Guo, S. Nair (2017). – DOI 10.1016/j.bbadis.2017.03.013 // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular basis of disease.* – 2017. – Vol. 1863 (8). – P. 2070–2077.

161. Heart rate turbulence can predict cardiac mortality following myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / Y. Miwa, M. Miyakoshi, K. Hoshida [et al.]. – DOI 10.1111/j.1540-8167.2011.02082.x // *Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22 (10). – P. 1135-1140.

162. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2 / A. Bissinger, J. Rixter, R.B. Ahmed, A. Lubinski. – DOI 10.5114/aoms.2014.47819 // *Arch. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 1073-1037.

163. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy / C. Balcioglu, U. Arslan, S. Turkoglu [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2007.03.106 // *Amer. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 890-893.

164. Heltianu C. Role of nitric oxide synthase family in diabetic neuropathy / C. Heltianu, C. Guja. – DOI 10.4172/2155-6156.S5-002 // J Diabetes Metab. – 2011. – S5:002.

165. Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress heart / H. Farthangkhoee, Z.A. Khan, S. Mukherjee [et al.]. – DOI 10.1016/j.yimcc.2003.09.007 // J Mol Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35, №12. – P. 1439-1448.

166. Howangyin K.Y. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction / K.Y. Howangyin, J.S. Silvestre. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.303090 // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 1126-1135.

167. Hu R.T. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / R.T. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 1129-1134.

168. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects / S.A. Manea, A. Robciuc, C. Guja, C. Heltianu. – DOI 10.1016/j.bbrc.2011.03.043 // Biochem Biophys Res Commun. – 2011. – Vol. 407, № 3. – P. 486-490.

169. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels // International Diabetes Federation : website. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (date of the application: 01.03.2020).

170. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study / T.D. Karamitsos, H I. Rarvounis, T. Didangelos [et al.]. – DOI 10.2337/dc07-1634 // Diabetes care. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 325-327.

171. Influence of diabetes mellitus on prognostic utility of imaging of myocardial sympathetic innervations in heart failure patients / M.C. Gerson, J.H. Caldwell, K. Ananthasubramanian [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.110.954784 // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2011. – Vol. 4. – P. 87-93.

172. Insulin receptor substrate 2 expression and involvement in neuronal insulin resistance in diabetic neuropathy / C.W. Grote, J.K. Morris, J.M. Ryals [et al.]. – DOI 10.1155/2011/212571 // Exp. Diab. Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 212571.

173. Jia G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M.A. Hill, J.R. Sowers. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586 // Circulation research. – 2018. – Vol. 122 (4). – P. 624–638.

174. Kalogeropoulos A. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults : the Health ABC Stude (Health, Aging, and Body Composition) study. Health FDC Study Health ABC Study Investigators / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopolou, D.V. Psaty. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.12.045 // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (19). – P. 2129-2137.

175. Kannel W.B. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study / W.B. Kannel, D.L. McGee. – DOI 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x // J. Amer. Geriatr. Soc. – 1985. – Vol. 33. – P. 13-18.

176. Karamitsos T.D. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 325-327.

177. Knapp M. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy / M. Knapp, X. Tu, R. Wu. – DOI 10.1038/s41401-018-0042-6 // Acta Pharmacol Sin. – 2019. – Vol. 40 (1). – P. 1-8.

178. LangR.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3, приложение 1. – С. 1-28.

179. Lee W.S. Diabetic cardiomyopathy : where we are and where we are going / W.S. Lee , J. Kim. – DOI 10.3904/kjim.2016.208 // Korean J Intern Med. – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 404-421.

180. Long-term in vivo resistin Overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats / E.R. Chemaly, L Hadri, S. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2011.04.006 // J Moll Cell Cardiol. – 2011. – № 51 (2). – P. 144-155.

181. Mackay C.R. Chemokines : immunology's high impact factors / C.R. Mackay. – DOI 10.1038/84298 // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 2, № 2. – P. 95-101.

182. Maisch B. Diabetic cardiomyopathy-factorfiction? / B. Maisch, P. Alter, S. Pankuweit. – DOI 10.1007/s00059-011-3429-4 // Herz. – 2011. – Vol. 36 (2). – P. 102-115.
183. Malek V. Telmisartan and thiorphan combination treatment attenuates fibrosis and apoptosis in preventing diabetic cardiomyopathy / V. Malek, A.B. Gaikwad. – DOI 10.1093/cvr/cvy226 // Cardiovasc. Res. – 2019. – Vol. 115. – P. 373–384.
184. Martin C.L. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications study / C.L. Martin, J.W. Albers, R. Pop-Busui. – DOI 10.2337/dc13-2114 // Diab. Care. – 2014. – Vol. 37 (1). – P. 31-38.
185. May O. Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population / O. May, H. Arildsen. – DOI 10.1007/s00592-010-0222-4 // Acta Diabetol. – 2011. – Vol. 48 (1). – P. 55-59.
186. Mitochondrial complex I defect and increased fatty acid oxidation enhance protein lysine acetylation in the diabetic heart / E.J. Vazquez, J.M. Berthiaume, V. Kamath [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvv183 // CardiovascRes. – 2015. – Vol. 107 (4). – P. 453-465.
187. Mitochondrial DNA polymerase gamma mutations : an ever expanding molecular and clinical spectrum / S. Tang, J. Wanq, N.C. Lee [et al.]. – DOI 10.1136/jmedgenet-2011-100222 // J Med Genet. – 2011. – Vol. 48, № 10. – P. 669–681.
188. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes / C.H. Mandavia, A.R. Aroor, V.G. DeMarco, J.R. Sowers. – DOI 10.1016/j.lfs.2012.10.028 // Life Sci. – 2013. – Vol. 92, № 11. – P. 601-608.
189. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes / T. Htay, K. Soe, A. Lopez-Perez [et al.]. – DOI 10.1007/s11886-019-1133-9 // Curr Cardiol Rep. – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 45.
190. Pathophysiological Fundamentals of Diabetic Cardiomyopathy / X. Hu, T. Bai, Z. Xu [et al.]. – DOI 10.1002/cphy.c160021 // Compr Physiol. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 693-711.

191. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production / W. Du, A. Piek, E.M. Schouten [et al.]. – DOI 10.7150/thno.26055 // *Theranostics*. – 2018. – Vol. 8, № 15. – P. 4155-4169.
192. Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using meag metabolic memory-free HbA1c values / A. Hirose, D. Furushima, N. Yamaguchi [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1577-1589.
193. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infraction / P. Barthel, A. Bauer, A. Müller [et al.]. – DOI 10.2337/dc11-0330 // *Diab. Care*. – 2011. – Vol. 34 (8). – P. 1833-1837.
194. Seferovic P.M. Clinical diabetic cardiomyopathy : a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P.M. Seferovic, W.J. Paulus. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv134//*Eur. Heart J.* – 2015. – № 36. – P. 1718-1727.
195. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population / D. Ziegler, C. Zentai, S. Perz [et al.]. – DOI 10.1055/s-2006-924083 // *Exp. Clin Endocrinol Diabetes*. – 2006. – Vol. 114 (4). – P. 153-159.
196. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes / C. Menzaghi, S. Bacci, L. Salvemini [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0064729 // *PloS ONE*. – 2013. – Vol. 896. – P. e64729.
197. Shah P.K. Insights into the molecular mechanisms of plague rupture and trombosis / P.K. Shah, B. Sharifi. – DOI 10.1007/0-387-36279-3\_21 // *Biochemistry of Atherosclerosis*. – New York : Springer, 2006. – P. 455-563.
198. Shoukry A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus / A. Shoukry, S.M. Shalaby, S. Abdelazim [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2011.0218 // *Genet. Test Mol. Biomarkers*. – 2012. – Vol. 16 (6). – P. 574-579.
199. Starcevic J.N. Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients / J.N. Starcevi, M. Janic, M. Sabovic. – DOI 10.3390/ijms20051197 // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 1197.



200. Söderlund, J et al. HLA class II is a factor in cardiovascular morbidity and mortality rates in patients with type 1 diabetes / Söderlund J, Forsblom C, Ilonen J, Thorn LM, Wadén J, // *Diabetologia*. - 2012. - Vol. 55, 112963-9. doi:10.1007/s00125-012-2670-6.

201. Tabit C.E. Endotelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C.E. Tabit, W.B. Chung, N.M. Hamburg. – DOI 10.1007/s11154-010-9134-4 // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2010. – № 11. – P. 61-74.

202. Taskiran M. Left ventricular dysfunction in normotensive type diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy / M. Taskiran, V. Rasmussen, B. Rasmussen. – DOI 10.1111/j.1464-5491.2004.01145.x // *Diabet Med*. – 2004. – Vol. 21, № 6. – P. 524-530.

203. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw128 // *Eur. Heart J*. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

204. Trachanas K. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment / K. Trachanas, S. Sideris, C. Aggeli // *Hellenic J. Cardiol*. – 2014. – Vol. 55. – P. 411-421.

205. T-Wave alternans and heart rate variability : a comparison in patients with myocardial infarction with or without diabetes mellitus / L.N. Ren, X.H. Fang, Y. Wahg, G. Qi. – DOI 10.1111/j.1542-474X.2011.00437.x // *Ann. Noninvas. Electrocardiol*. – 2011. – Vol. 16 (3). – P. 235-241.

206. Valensi P. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia / P. Valensi, R.N. Sachs, B. Harfouche // *Diab.Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 339-343.

207. Vinik A.I. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, in inflammation and cardiovascular disease / A.I. Vinik, T. Erbas, C.M. Casellini. – DOI 10.1111/jdi.12042 // *J Diabetes Investig*. – 2013. – № 4. – P. 4-189.

208. Vinik A.I. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease / A.I. Vinik, T. Erbas, C.M. Casellini. – DOI 10.1111/jdi.12042 // J Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 4-18.

209. Vinik A.I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I. Vinik, D. Ziegler. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949 // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 387-397.

210. Zanatta C.M. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus / C.M. Zanatta, D. Crispim, D.A. Sortica. – DOI 10.1186/s13098-015-0093-5 // Diabetol Metab Syndr. – 2015. – № 7. – P. 103.