

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Хачерян М.К., Просяник В.И., Серебрякова О.В., Зайцев Д.Н., Серкин Д.М.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, e-mail: seda.khacheryan@mail.ru

Цель исследования: выявить факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) и на их основании разработать метод оценки и прогнозирования диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В исследование включены 140 больных сахарным диабетом 1-го типа. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с определением диастолической функции ЛЖ. По ЭхоКГ ДЛЖ выявлена у 34 человек. Проведены исследование полиморфизма T(786) C гена NOS3 в сыворотке крови, определение показателей эндотелиальной дисфункции: sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin. Методом бинарного логистического анализа с пошаговым исключением признаков, проведенным при помощи языка R, построена прогностическая модель. Выявлено увеличения содержания sICAM-1 на 41,5% и sE-selectin на 20,7% у больных сахарным диабетом 1-го типа с ДЛЖ по сравнению с пациентами без данной патологии. Риски развития ДЛЖ у лиц с сахарным диабетом 1-го типа увеличиваются у пациентов с гомозиготным генотипом TT NOS3 C(786)T. Путем использования бинарной логистической регрессии была создана модель прогнозирования риска развития ДЛЖ в зависимости от концентрации молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, факта наличия диабетической автономной нейропатии, наличия гомозиготного варианта TT гена NOS3. Определены неблагоприятные факторы развития ДЛЖ у пациентов с СД 1-го типа, которые возможно использовать в практической медицине для выявления группы риска.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, ДЛЖ, диабетическая кардиомиопатия, полиморфизма T(786) C гена NOS3, прогнозирование.

PREDICTING THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Khacheryan M.K., Prosyaniuk V.I., Serebryakova O.V., Zaitsev D.N., Serkin D.M.

FGDOU VO «Chita State Medical Academy» of Health of Russia, Chita, e-mail: seda.khacheryan@mail.ru

Purpose of the study: to identify factors in the development of left ventricular diastolic dysfunction and, on their basis, to develop a method for assessing and predicting left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. 140 patients with type 1 diabetes mellitus were examined. All patients underwent an echocardiographic study to assess the diastolic function of the left ventricle. Echocardiography revealed diastolic dysfunction of the left ventricle in 34 patients. The study of polymorphism T (786) C of the NOS3 gene in blood serum, determination of indicators of endothelial dysfunction was carried out: sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin. A predictive model was built using the method of binary logistic analysis with step-by-step elimination of features carried out using the R language. Increase in content revealed content sICAM-1 on the 41.5% and sE-selectin at 20.7% in patients with type 1 diabetes mellitus c left ventricular diastolic dysfunction compared with patients without this pathology. The risks of developing left ventricular diastolic dysfunction in persons with type 1 diabetes mellitus increase in patients with homozygous TT genotype NOS3 C (786) T. Using binary logistic regression, an equation was created to predict the risk of developing cardiomyopathy depending on the concentration of the intercellular adhesion molecule sICAM-1, the presence of diabetic autonomic neuropathy, and the presence of a homozygous TT variant of the NOS3 gene. Unfavorable development factors identified left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes, which can be used in practical medicine to identify a risk group.

Keywords: left ventricular diastolic dysfunction, diabetic cardiomyopathy, polymorphism T (786) C of the NOS3 gene, prediction.

Сахарный диабет 1-го типа сохраняет лидирующие позиции по росту заболеваемости [1]. По данным федерального регистра, на начало 2021 г. в Российской Федерации больных СД было более 4,5 млн человек [1], из них свыше 6% составили больные сахарным диабетом 1-го типа. Снижение качества жизни и ранняя инвалидизация пациентов с СД 1-го типа

обусловлены, в первую очередь, хроническими сосудистыми осложнениями [2]. Негативное влияние длительного повышения уровня глюкозы крови, процессов аутоиммунного воспаления, нарушения функции эндотелия, дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, нарушения со стороны вегетативной нервной системы ведут к ухудшению состояния миокарда с развитием нарушения диастолической функции, а в дальнейшем – и нарушением систолической функции [3, 4, 5]. Это в последующем вызывает клинические проявления некоронарогенного поражения миокарда с симптомами сердечной недостаточности у больных СД [4, 6].

Одной из форм диабетической автономной нейропатии является кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН) [2, 7], возникающая вследствие нейрональной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон, связанной, в первую очередь, с хронической гипогликемией, с характерными проявлениями со стороны сердечной деятельности и тонуса сосудов, которые проявляются тахикардией, нарушениями ритма сердца, нестабильным артериальным давлением, со склонностью к гипотензии [1, 2, 7]. По данным различных авторов, распространенность ДКАН колеблется от 2,5% до 90% [2]. Своевременная диагностика автономной кардиальной нейропатии у больных СД 1-го типа имеет большое значение. Это связано с тем, что манифестация данного осложнения при хронической гипергликемии характерна для больных молодого возраста (25–40 лет) с ограничением их жизненной активности. По данным разных авторов, распространение ДКАН связано с неудовлетворительным контролем углеводного обмена при длительном стаже СД, а также с возрастом [2, 7].

В рассмотрении процессов, влияющих на формирование поражения миокарда при сахарном диабете, вызывает интерес оценка возможного влияния некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции. Исследование E-selectin, P-selectin и sICAM-1 позволяет рассмотреть механизмы формирования ДД ЛЖ при диабетической кардиопатии более детально.

Использование современных технологий по геномным исследованиям осуществляется с анализом ассоциаций полиморфных генетических маркеров и оценкой силы их влияния на развитие заболеваний. С момента открытия полиморфизма гена эндотелиальной синтазы азота (eNOS) проводится активный поиск ассоциаций различных комбинаций аллелей генов, связанных с оксидативным стрессом и развитием эндотелий-зависимых сосудистых осложнений, в том числе и при СД 1-го типа. В некоторых работах показано, что полиморфизм C(786)T гена NOS3 обуславливает недостаточную активность NO-синтазы, что является причиной изменения уровня NO, а также его активности [8]. На фоне патологической реакции эндотелия отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к

повышению уровня концентрации молекул межклеточной адгезии [9], происходят снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и одновременный рост концентрации активных форм кислорода [2, 9], которые, в конечном счете, оказывают влияние на развитие, в том числе поражение миокарда у больных сахарным диабетом с нарушением диастолической функции ЛЖ.

Таким образом, для своевременной диагностики данного осложнения является актуальным изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и полиморфизма NOS3 C(786)T с проявлениями автономной нейропатии при СД с формированием диастолической дисфункции миокарда.

Разработка модели прогнозирования формирования поражения миокарда с развитием ДД ЛЖ у лиц с инсулинозависимым диабетом при учете влияния отдельных показателей эндотелиальной дисфункции и наличия полиморфизмов генов C(786)T NOS3 позволит выделить больных группы риска для ранней диагностики и профилактики прогрессирования данного осложнения.

Цель исследования: выявить предикторы развития нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка и на их основании разработать метод оценки и прогнозирования ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом, проживающих в Забайкальском крае (ЗК).

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы данные клинического обследования 190 человек (140 лиц с СД 1-го типа и 50 здоровых лиц, которые составили контрольную группу), постоянно проживающих в ЗК. Набор пациентов инсулинозависимым диабетом осуществлялся в ГУЗ «ККБ» и ГУЗ «КМЦ г. Читы». Согласование по проведению данного исследования одобрено локальным этическим комитетом – протокол № 57 от 13.11.2013 г. Все лица, участвующие в исследовании, были информированы о проводимом исследовании и подписали добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование включены больные СД 1-го типа с длительностью более 3 лет в возрасте от 18 до 40 лет, средний возраст составил 32 года [26,5; 40], из них мужчин – 72 человека, женщин – 68.

Критерии исключения: СД 2-го типа; период беременности и лактации; острые осложнения сахарного диабета в течение 2 месяцев; хронические и острые воспалительные заболевания; заболевания сердечно-сосудистой системы с поражением миокарда и коронарных артерий, тяжелые нарушения ритма сердца; артериальная гипертензия; заболевания легких; почечная и печеночная недостаточность; поражение периферической нервной системы недиабетического генеза; аутоиммунные поражения соединительной ткани; онкологические заболевания (любой локализации); хронический алкоголизм.

Всем лицам с СД проводили диагностику диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии с выполнением тестов, рекомендованных «Алгоритмами СД» [1]. Кардиоваскулярная автономная нейропатия диагностирована по результатам тестирования у 159 человек.

Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование с определением нарушений релаксации левого желудочка. Для оценки диастолической дисфункции использовались следующие критерии:

1-я степень (замедленное расслабление): $E/A < 0,8$; $E < 50$ см/сек; или если имеется хотя бы один из нижеперечисленных трех критериев: $E/e' > 14$; ИОЛП > 34 мл/м²; TP $> 2,8$ м/с;

2-я степень (псевдонормальный тип): если имеются хотя бы два критерия из нижеперечисленных трех: $E/e' > 14$; ИОЛП > 34 мл/м²; TP $> 2,8$ м/с;

3-я степень (рестрикция): $E/A > 2,0$ [10].

По результатам исследования функция релаксации левого желудочка у больных сахарным диабетом ДД левого желудочка выявлена у 34 человек.

Для молекулярно-генетического исследования выбрана точка мутации эндотелиальной NOS3 в позиции 786 (T>C). ДНК выделяли из цельной крови. Амплификацию фрагментов генов проводили в термоциклере. Использовались готовые тест-наборы праймеров НПФ «Литех».

Определение показателей эндотелиальной дисфункции: sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin – проводили в сыворотке крови с применением готовых наборов на автоматическом ИФА-анализаторе.

С помощью пакета специализированных программ проводили статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, отображенных в виде (Me) 25-го и 75-го перцентилей. Различия, соответствующие $p < 0,05$, считали статистически значимыми. При анализе вариационных рядов осуществляли тестирование на нормальность с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение 3 показателей и более проводилось с использованием критерия Крускала–Уоллиса. При сопоставлении 2 групп использовался статистический критерий Манна–Уитни. Анализ качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона (χ^2).

Проверка генотипов по изученным полиморфным локусам НА соответствие равновесию Харди–Вайнберга проводилась с использованием критерия χ^2 . Высчитывалось отношение шансов (ОШ) с расчетом доверительного интервала (ДИ) 95%. Для построения прогностической модели использовался метод бинарного логистического анализа. Проводили оценку точности прогноза путем расчета показателей чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведенного обследования у 59 человек (42%) с СД 1-го типа диагностирована ДКАН согласно рекомендациям «Алгоритмы по диагностике ДАКН» [1]. У 27,4% больных сахарным диабетом 1-го типа по результатам ЭхоКГ с оценкой трансмитрального потока диагностировано нарушение диастолической функции ЛЖ. Пациенты были распределены следующим образом: 1-я группа – больные с ДД ЛЖ (34 человека), 2-я группа – 90 человек без диагностированной диастолической дисфункции ЛЖ.

При оценке показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с диагностированной ДД левого желудочка и без нее отмечено, что показатели sICAM-1, sP-селектин и sE-селектин в сыворотке крови превышали аналогичные показатели контрольной группы (рис. 1). Так, уровень sE-selectin в группе больных без ДД ЛЖ превышал показатели здоровых лиц на 28,93% ($p=0,019$), а в группе пациентов с нарушением диастолической функции – на 55,6% ($p=0,0036$). Уровень sP-селектина в исследуемых группах больных диабетом при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы достоверно значимо не менялся ($p=0,9$). Концентрация sICAM-1 в первой группе лиц с СД 1-го типа выше контрольных показателей на 11,93% ($p=0,028$), а у больных с диагностированным нарушением диастолической функции ЛЖ при сравнении с контролем выше на 58,37% ($p=0,01$) (рис. 1).

При сравнении показателей эндотелиальной дисфункции в группах больных СД 1-го типа с ДД ЛЖ и без таковой установлено, что уровень sICAM-1 на 41,5% выше ($p=0,03$), чем в группе без нарушения диастолической функции миокарда. Значение sE-селектина в группе с ДД левого желудочка на 20,7% превышает аналогичный показатель 2-й группы больных ($p=0,009$).

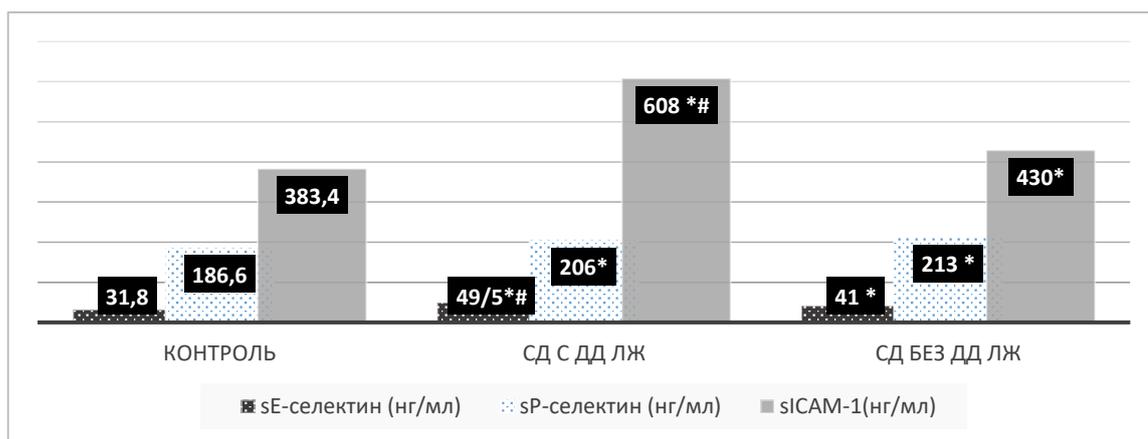


Рис. 1. Уровень sE-селектин, sP-селектин, sICAM-1 у больных сахарным диабетом с ДД ЛЖ и без нее

Примечание: * $p \leq 0,05$ при сравнении с контролем, # – $p \leq 0,05$ при сравнении с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ

По данным проведенного генетического анализа больных с СД 1-го типа, включенных в настоящее исследование и проживающих в Забайкальском крае, с наличием или отсутствием нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка установлено, что исследуемый генотип удовлетворяет критериям закона Хайди–Вайнберга.

Определено, что среди лиц с инсулинозависимым диабетом, у которых диагностирована ДД левого желудочка, и при отсутствии ее генотип СТ NOS3 C(786)T встречался в 26,4% и 52,8% случаев соответственно (таблица), данные показатели определены при изучении распределения генотипов. У больных с отсутствием нарушения диастолического наполнения левого желудочка более чем в 1,5 раза чаще регистрировался генотип СС. У пациентов с ДД левого желудочка в 1,6 раза реже был отмечен генотип ТТ ($p=0,02$).

На основании полученных результатов генетического распределения частот происходит значительное увеличение рисков формирования нарушения релаксации ЛЖ у лиц с сахарным диабетом 1-го типа, у которых присутствует генотип ТТ NOS3 C(786)T (ОШ 2,58, 95%-ный ДИ: 1,16–5,76, $p=0,03$). Формирование диастолической дисфункции ЛЖ у носителей генотипа СТ уменьшается в 3 раза (ОШ 0,33, 95%-ный ДИ: 0,14–0,79, $p=0,01$) (рис. 2) [8].

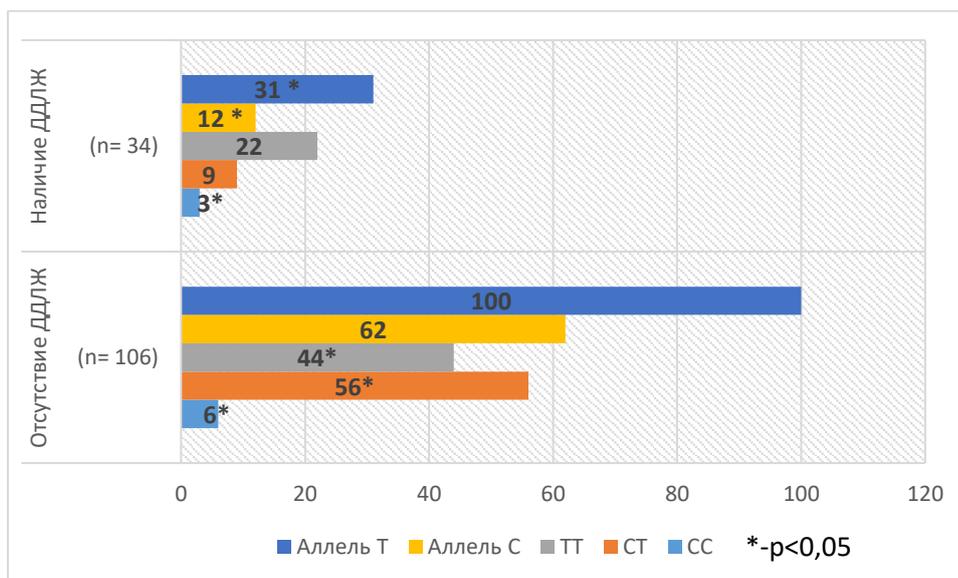


Рис. 2. Распределение генотипов и аллелей у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от наличия и отсутствия ДДЛЖ

В настоящей работе использовался метод бинарной логистической регрессии для выявления факторов, оказавших влияние на развитие ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом 1-го типа. Для формирования модели применялись показатели, которые имели значимые отличия у больных с диагностированной ДД ЛЖ, а именно: кардиоваскулярная нейропатия, уровень sICAM-1, полиморфизм гена NOS3. В таблице представлены показатели, внесенные

в математическую многофакторную модель прогнозирования. Положительная предсказуемая ценность при этом составляет 74,1%, а вклад факторов, включенных в модель, – 65,2%. Представлено уравнение итоговое с учетом уровня значимости $p=0,006811$. Потери при составлении уравнения были 5,873577, $\chi^2=74,3\%$ для 3 степеней свободы. Представленные данные свидетельствуют о высокой степени достоверности.

Показатели (свободный член, коэффициенты регрессии) многофакторной модели прогнозирования развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом 1-го типа

Шаг	Показатель	Оценка	95%-ный ДИ	p	χ^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	Генотип ТТ гена NOS3	0,8222	0,3799; 0,9907	0,0003	7,8684	0,0004

Примечание: B0 – свободный член; показатель sICAM-1 в сыворотке крови; при КДАН – равен 0 при отсутствии диабетической автономной кардиопатии и равен 1 при ее наличии; Генотип ТТ гена NOS3 – принят равным 0 при отсутствии генотипа ТТ гена NOS3 и принят равным 1 его наличии.

Итоговое уравнение вероятности формирования ДДЛЖ:

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

где p – вероятность развития ДДЛЖ;

e – основание натурального логарифма $\approx 2,718284$;

x – sICAM-1 при концентрации свыше 608 Нг/Мп равен 3, при концентрации от 415 до 608 Нг/Мп равен 2, при концентрации менее 415 Нг/Мп равен 1;

y – принят равным 0 при отсутствии КДАН и принят равным 1 при ее наличии;

z – принят равным 0 при отсутствии генотипа ТТ гена NOS3 и принят равным 1 при его наличии.

Вероятность развития ДД ЛЖ оценивается как высокая при $p > 0,5$ и как низкая при $p \leq 0,5$.

С использованием показателей, полученных в настоящем исследовании у лиц с сахарным диабетом 1-го типа, составлено уравнение для прогнозирования риска развития

ДДЛЖ в зависимости от сывороточной концентрации молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 с учетом факта наличия диабетической автономной нейропатии, наличия гомозиготного варианта ТТ гена NOS3.

Длительное повышение уровня глюкозы крови является мощным фактором в развитии значимых биохимических, иммунологических и метаболических нарушений у больных сахарным диабетом. Постоянное воздействие факторов риска при СД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, возникновению изменений структуры сосудистой стенки, что имеет большое значение для развития диабетической кардиомиопатии у пациентов с СД 1-го типа. Повреждение эндотелия ведет к стимуляции синтеза факторов роста, цитокинов и вазоактивных агентов другими клетками. Эндотелию принадлежит главная роль в поддержании тонуса сосудов и гемостаза, а также процессов хронического воспаления [9, 11]. Хроническое воспаление способствует активной продукции провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, приводят к активации клеток эндотелия и выделению сначала E-selectin, который опосредует обратимую адгезию лейкоцитов к эндотелию, а затем интегринов и межклеточных адгезивных молекул (ICAM-1 и VCAM-1). У лиц с сахарным диабетом 1-го типа были определены повышенные сывороточные уровни ICAM-1 [11], что подтверждается данными нашего исследования. Экспрессированные молекулы межклеточной адгезии способствуют процессам агрегации и адгезии активированных форменных элементов крови [8]. При различных воспалительных и тромботических заболеваниях избыточный уровень P-селектина и E-селектина на поверхности эндотелиоцитов приводит к аккумуляции нейтрофилов [11]. Изучение P-селектина и E-селектина в крови могло бы дать возможность глубокого рассмотрения патогенеза формирования болезней, связанных со множеством протекающих воспалительных процессов, повреждением при ишемии-реперфузии, тромботических заболеваний, в том числе и при сахарном диабете 1-го типа. Мы опираемся на наше предположение, что в случае повышения уровня молекул межклеточной адгезии образуются нарушения микроциркуляции в миокарде, приводящие в последующем к развитию нарушений тугоэластических свойств миокарда и, как следствие, к нарушениям релаксации левого желудочка. В итоге эта совокупность способствует развитию сердечной недостаточности. В представленной работе показано значительное повышение уровня sICAM-1 и sE-селектина в группе больных с диагностированным нарушением диастолической функции миокарда левого желудочка на фоне СД 1-го типа [9].

Согласно литературным данным, уровень NO снижается при мутации гена C(786)T eNOS3 [11, 12]. В настоящее время считается, что полиморфизм T(-786)C гена эндотелиальной синтазы азота связан с поражением сосудов сердца. У носителей аллеля C имеется риск развития инфаркта миокарда [8]. По данным различных авторов, генетический риск развития

диабетических осложнений неоднозначен в различных популяциях. Имеются работы, в которых показан повышенный риск развития нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа с носительством гомозиготного типа ТТ Т(786)С гена NOS3 по сравнению с носителями генотипов ТС [13, 14]. Имеются данные, что больные диабетом 1-го типа европеоидной расы – носители 786 С/Т подвержены развитию ретинопатии на фоне заболевания [15]. Генетический анализ у лиц с сахарным диабетом с предрасположенностью к развитию диабетической нейропатии показал, что взаимосвязь с аллелем С имеется только у больных СД 2-го типа [13]. В нашем исследовании выявлена взаимосвязь гомозиготного варианта ТТ гена NOS3 с развитием диастолической дисфункции левого желудочка, которая является маркером развития диабетической кардиомиопатии у больных СД 1-го типа.

Заключение. На основании метода бинарной логистической регрессии определены значимые факторы в развитии нарушения диастолической функции у лиц с сахарным диабетом 1-го типа, такие как уровень молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, наличие диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии, а также гомозиготного варианта ТТ гена Т(786)С NOS3. С учетом полученных результатов можно прогнозировать раннее развитие поражения миокарда у больных СД 1-го типа, своевременно диагностировать его и разрабатывать профилактические мероприятия по предупреждению развития диабетической кардиомиопатии у данной категории больных.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ. 2019. 211 с. DOI: 10.14341/DM22S1.
2. Осложнения сахарного диабета: лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017. 744 с.
3. Бельчина Ю.Б., Соколова Л.К. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа // Эндокринология. 2013. Т. 18. № 2. С. 33-38.
4. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation research*. 2018. Vol. 122 (4). P. 624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
5. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 11. С. 42-47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.

6. Сорокина А.Г., Орлова Я.А., Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 11. С. 142-147. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
7. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Сахарный диабет. 2017. № 20 (3). С. 185-193.
8. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякина Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 10.01.2022).
9. Хачерян М.К., Присяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 4. С. 25-32.
10. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. № 58 (S6). 159 с. DOI: 10.18087/cardio.2475.
11. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. № 64 (1). С. 34-41.
12. Хачерян М.К., Серебрякова О.В., Присяник В.И., Серкин Д.М. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае // Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 81-86.
13. Zanchi A., Moczulski D.K., Hanna L.S., Wantman M, Warram JH, Krolewski AS. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int.* 2000. Vol. 57 (2) P. 405-413. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00860.
14. Möllsten A., Lajer M., Jorsal A., Tarnow L. The endothelial nitric oxide synthase gene and risk of diabetic nephropathy and development of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Molecular genetics and metabolism.* 2009. Vol. 97 (1). P. 80-84. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.013.
15. Bazzaz J.T., Amoli M.M., Pravica V., Chandrasegaran R., Boulton A.J., Larijani B., Hutchinson I.V. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic genetics.* 2010. Vol. 31 (3). P. 103-107. DOI: 10.3109/13816810.2010.482553.

