

**А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии и семейной медицины, г. Москва

# НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Резюме**

В последнее время всё больше внимания уделяется ХСН с СФВ. В настоящем обзоре рассматривается не только патогенез диастолической сердечной недостаточности, но и особенности патогенеза ХСН с СФВ, развивающейся у пациентов с коморбидностью по СД 2 типа. Также в статье приведены данные как о существующих, так и о перспективных методах диагностики этих патологий.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, диастолическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция, BNP, галектин-3.

**Abstract**

In recent years, more attention is paid to chronic heart failure with preserved ejection fraction. This report examines not only the pathogenesis of diastolic heart failure, but the features of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction, developing in patients with comorbidity for type 2 diabetes. The article also presents data as existing and prospective methods of diagnosis of these pathologies.

**Key words:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, BNP, galectin-3.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, СФВ — сохранённая ФВ, СД — сахарный диабет, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок.



ХСН представляет собой сложный клинический синдром с многокомпонентным патогенезом, формирующийся в результате повреждения миокарда различной этиологии, приводящий, как правило, к прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ и дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогуморальных систем [3].

В последние десятилетия произошла смена ведущей этиологии заболевания и поменялся сам облик больного с ХСН. В 40–70-е гг. прошлого века типичный больной с ХСН выглядел так: женщина средних лет или моложе с ревматическим митральным стеноzом. В 80–90-е гг. ХСН стали чаще страдать мужчины среднего и старшего возраста с перенесённым инфарктом миокарда, дилатацией полостей сердца, низкой ФВ ЛЖ.

Каков же пациент с ХСН начала XXI в.? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Исследование ЭПО-

ХА — ХСН показало, что основными этиологическими причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертония (88%) и ишемическая болезнь сердца (59%) [1, 2].

Можно отметить ещё три важных причины развития ХСН: хроническую обструктивную болезнь лёгких (13%), СД 2 типа (11,9%) и перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%). В этом же исследовании среди всех пациентов с ХСН около 56,8% имели ФВ ЛЖ > 50%, а нарушение функции диастолы как причины развития ХСН встречалось у 16–19% [6]. Таким образом, сегодняшний пациент с ХСН — это больной с полиморбидной патологией, имеющий сниженную или сохранённую ФВ ЛЖ [4].

В нашем обзоре мы остановимся на одном из часто встречающихся в клинической практике сочетаний — ХСН ишемического генеза с СФВ ЛЖ и СД 2 типа. Рассмотрим общие патогенетические механизмы и связанные с ними основные маркёры ХСН.

\* Контакты. E-mail: anichkaz@mail.ru. Телефон: (495) 689-63-24

Результаты ряда исследований (Reykjavik Study, Фримингемского) свидетельствуют о достоверном снижении выживаемости больных ХСН при наличии у них СД 2 типа, который является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у этих пациентов, независимо от ФВ [21, 42].

Зачастую сочетание ХСН и СД 2 типа ассоциируется с диастолической дисфункцией ЛЖ. Классическое определение диастолической дисфункции подразумевает чисто патофизиологический аспект — неспособность ЛЖ принимать в себя объём крови, достаточный для поддержания адекватного сердечного выброса при нормальном среднем давлении в лёгочных венах ( $< 12$  мм рт. ст.). Компенсаторным механизмом для поддержания адекватного сердечного выброса является повышение давления в лёгочных венах и левом предсердии [28].

Для верификации диагноза ХСН с СФВ необходимы следующие условия: 1) наличие признаков и симптомов сердечной недостаточности; 2) наличие нормальной или слегка сниженной ФВ ЛЖ ( $\text{ФВ} > 45\text{--}50\%$ ); 3) наличие структурных изменений миокарда (гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация полости левого предсердия) и/или диастолической дисфункции ЛЖ [34]. Важным в постановке диагноза недостаточности кровообращения является определение уровня натрийуретических пептидов (BNP или NT-pro-BNP).

Ряд исследователей считают, что основным проявлением поражения сердца у пациентов с СД 2 типа является диабетическая кардиомиопатия, ассоциированная с гипертоническим и ишемическим поражением сердца [32]. Диастолическая дисфункция закономерна при СД 2 типа.

Патогенез так называемой диабетической кардиомиопатии до сих пор вызывает споры. Основными предпосылками для её возникновения являются нарушение чувствительности сердечной ткани к инсулину и метаболические нарушения. Системная инсулинерезистентность, гиперинсулинемия, нарушение секреции адипокинов, повышение уровня циркулирующих медиаторов воспаления, абберантная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и нарастание оксидативного стресса способствуют нарушению регуляции инсулина, что и приводит к развитию диастолической дисфункции ЛЖ [9, 41].

В настоящее время признано, что эндотелий является основным показателем функционального состояния сосудов, который вырабатывает как вазодилатирующие вещества, такие как NO, простациклин и эндотелий-вырабатываемый фактор гиперполаризации (EDHF), так и вазопрессорные вещества, в том числе эндотелин-1 (ET-1) и ангиотензин II [44].

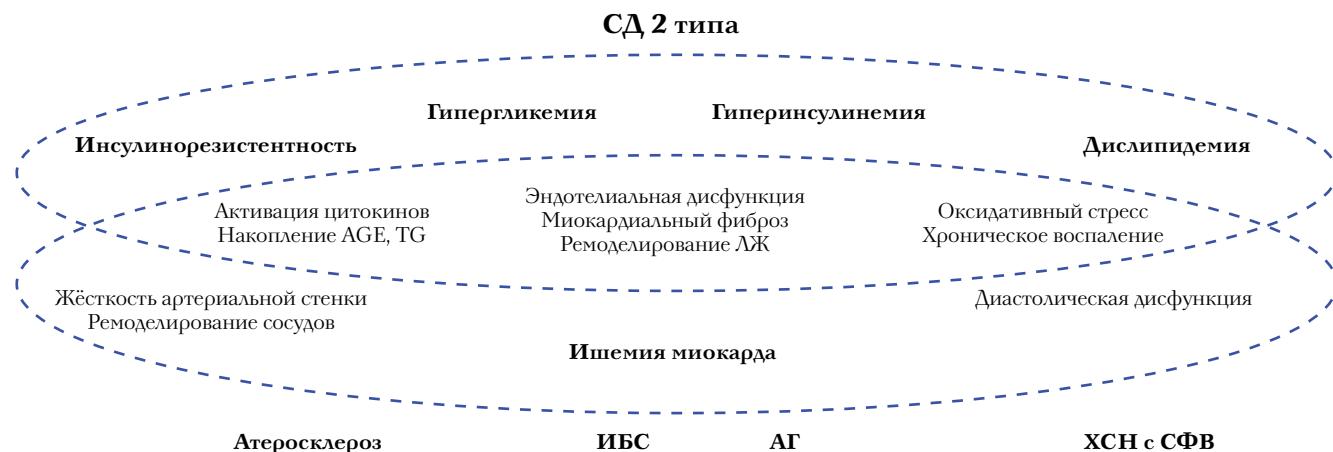
При эндотелиальной дисфункции вазоконстрикторные агенты, не имея адекватного противовеса, могут чрезмерно увеличивать артериальный тонус. Кроме того, патологические состояния, ассоциированные с повышенной выработкой эндотелина-1 и других вазоконстрикторов, могут способствовать дальнейшему вазоспазму и увеличению жёсткости артерий [39].

Важной функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса артериол, что позволяет сохранять баланс между потребностью тканей в крови и её доставкой. Этот сложный процесс зависит в значительной степени от продукции не-эндотелий-зависимых вазодилататоров, таких как аденоzin, который уменьшает сосудистое сопротивление и увеличивает тканевой кровоток в ответ на увеличение потребления кислорода тканями. Однако выделяемый эндотелием NO также способствует опосредованной ишемией вазодилатации и осуществлении гиперемической реакции [31]. При ХСН эндотелиальная дисфункция может ухудшать регуляцию кровотока и способствовать снижению толерантности к физической нагрузке.

У пациентов с СД 2 типа также наблюдается снижение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных и периферических артерий, активируется выработка эндотелием сосудистых молекул адгезии клеток (VCAM-1) и фактора межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которые необходимы для адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Параллельно увеличивается синтез ингибитора активатора плазминогена-1, что отражает провоспалительный и протромботический эндотелиальный фенотип [23, 35].

Поскольку СД 2 типа является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, неудивительно, что клинические исследования подтвердили связь между СД 2 типа и эндотелиальной дисфункцией и атерогенезом, неизбежно приводящим к формированию фибротических изменений миокарда [33].

На протяжении многих лет изучается вопрос о патогенетической роли воспаления при ХСН. Действительно, ремоделирование миокарда ЛЖ, особенно после инфаркта миокарда, связано с интерстициальным фиброзом, апоптозом кардиомиоцитов. Помимо ранней инфильтрации лейкоцитами и локальной экспрессии хемокинов в очаге некроза, продолжающееся воспаление распространяется на удалённые участки миокарда, что является частью патофизиологии ремоделирования ЛЖ [14]. Воспаление включает в себя и иммунные механизмы, включающие активацию toll-like рецепторов, внутриклеточных сигналов NF B с кардиомиоцитов и фибробластов и с инфильтрированных лейкоцитов в очаге некроза [15]. Исследования показали, что ключевыми медиаторами воспаления можно назвать сосудистую



Примечание: AGE — конечные продукты гликозилирования, TG — триацилглицерол, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

**Рисунок 1.** Патогенетические механизмы формирования диастолической дисфункции при ХСН ишемического генеза с СФВ и СД 2 типа (адаптировано [9])

молекулу адгезии клеток, хемоаттрактант моноцитов протеин-1, лиганды и СРБ. Последний особенно важен в клинике, благодаря его биологическим возможностям и определённой лёгкости его измерения.

Механизм действия СРБ при инициации провоспалительных реакций полностью не выяснен; известно, что он является плюрипатентным медиатором воспаления. Его присутствие можно обнаружить как в месте начального повреждения сосуда, так и в атеросклеротической бляшке. СРБ принимает участие в функционировании ангиотензин-1 рецепторов, оказывает влияние на процессы синтеза NO, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, формировании неоинтимы и матрикса, играет роль в сосудистом ремоделировании, способен оказывать угнетающее действие на дифференциацию стволовых клеток, препятствуя ангиогенезу [36].

При ХСН и СД 2 типа наблюдаются общие процессы воспаления, такие как экспрессия хемокинов, цитокинов, инфильтрация лейкоцитов в миокарде и повышение уровня СРБ [8]. Его повышение тесно связано с клиническим прогрессированием ХСН, ухудшением гемодинамики, нейрогормонального профиля и качества жизни [7].

У больных СД была установлена тесная взаимосвязь между воспалением, гипергликемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [40]. Особенности воспалительной реакции у пациентов с ХСН и СФВ без явных признаков гипертрофии миокарда ЛЖ в настоящий момент активно изучается. Процессы воспаления и эндотелиальной дисфункции наряду с другими патогенетическими механизмами приводят к развитию миокардиального стресса и далее к ремоделированию и фиброзу миокарда. Общие патогенетические механизмы при наличии ИБС, ХСН с СФВ и СД 2 типа приведены на рис. 1.

В качестве биомаркёров при острой и хронической сердечной недостаточности традиционно используются сердечный натрийуретический пептид В-типа — мозговой натрийуретический пептид (BNP) и Т-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-про-BNP), которые образуются в ответ на увеличение объёма левого и правого желудочков, повышение давления в них и роста жёсткости сосудистой стенки. В ответ на ишемию миокарда при сердечной недостаточности кардиомиоциты синтезируют пре-пропептид, который, в свою очередь, разделяется на сигнальный пептид и пропептид.

В процессе секреции про-BNP разделяется в соотношении 1:1 на физиологически активный BNP и биологически неактивный NT-pro-BNP [16, 26]. BNP осуществляет многочисленные физиологические функции, в основном направленные на снижение пред- и постнагрузки. В частности, он уменьшает сосудистый тонус, вызывая расслабление гладкой мускулатуры, что приводит к снижению постнагрузки. Кроме того, индуцирует движение жидкости в интерстициальное пространство, что ведёт к снижению преднагрузки. BNP снижает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток, активность симпатической нервной системы, способствует выработке альдостерона и его выходу из надпочечников. В почках BNP увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Кроме того, он уменьшает выделение ренина и реабсорбцию натрия, что приводит к увеличению диуреза и натрийуреза [10, 11].

Натрийуретические пептиды, имеющие низкую чувствительность, но высокую предсказующую ценность, являются прогностически неблагоприятными маркёрами ХСН как с сохранённой, так и со сниженной ФВ [18–20, 25, 27]. Однако в интерпретации

уровней натрийуретических пептидов необходимо учитывать ряд факторов, таких как возраст, пол, конституция пациента. На уровень гормонов в плазме крови влияет и сопутствующая патология, например, почечная недостаточность [37]. Таким образом, возникла необходимость в поиске новых достоверных и малозависимых от сопутствующих заболеваний биомаркёров ХСН. В настоящее время таким маркёром представляется галектин-3.

Галектин-3 (также известный как Mac-2, СВР-35, L29, LBP, или EBP) — один из представителей семейства S-лектинов или галектинов (небольшие растворимые белки с сродством к лактозамину и  $\beta$ -галактозиду) [29]. Галектин-3 секретируется многими видами клеток, например, нейтрофилами, макрофагами, тучными клетками, фибробластами, остеокластами [24]. Уровень галектина-3 минимален или практически отсутствует у здоровых лиц и максимален на пике фиброза или воспаления. К ключевым биологическим эффектам галектина-3 относится способность индуцировать развитие фиброза в сердечной мышце [30].

В зависимости от типа клеток и от баланса между внутри- и внеклеточным содержанием галектина в биологической системе он может ингибировать или стимулировать рост или дифференцировку клеток. Галектин играет важную роль в защите от патогенов, усиливая провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами для макрофагов и моноцитов, опосредуя адгезию нейтрофилов. Галектин-3 вызывает высвобождение провоспалительных факторов нейтрофилов и тучных клеток и участвует в фагоцитарной фазе апоптоза нейтрофилов [13, 38]. Как следствие, экспрессия этого белка усиливается в процессе воспаления, клеточной пролиферации и дифференцировке, а также вследствие активации вирусными белками. В частности, галектин экспрессируется в раковой ткани, раковоассоциированных стромальных клетках, а также при атеросклеротическом повреждении [22, 38].

Многочисленные экспериментальные исследования показали важную роль галектина-3 в диагностике ремоделирования сердечной мышцы вследствие фиброза. Его уровень значительно повышается при ХСН (острой или вне фазы обострения заболевания), независимо от этиологии [17]. В исследовании CORONA галектин-3 в плазме крови был измерен в начале исследования и через 3 месяца ( $n = 1329$ ), а в исследовании COACH измерялся уровень галектина в начале исследования и через 6 месяцев ( $n = 324$ ).

Результаты были проанализированы с учётом процентного изменения уровня галектина-3. Для классификации пациентов использовалось пороговое значение галектина 17,8 нг/мл или 15% изменение по сравнению с исходным значением. Было отмечено, что увеличение уровня галектина-3

от исходного соответствовало более высокому уровню последующих госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертности. Наоборот, более стабильные или уменьшающиеся показатели галектина свидетельствовали о снижении смертности [43].

В недавно проведённом исследовании [12] сравнивалось прогностическое значение уровня галектина-3 у больных с ХСН с СФВ и сниженной ФВ ЛЖ и сопоставление его с другими биомаркёрами. Была выявлена корреляция между повышением уровнем галектина-3 с высокими уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6) и СРБ. Совместное изучение уровня плазменного галектина-3 и ВНР имело большее прогностическое значение, чем изучение одного биомаркёра. Предсказующее значение уровня галектина-3 было достоверно выше у пациентов с СФВ по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ( $p \leq 0,001$ ). Сходные данные были получены в исследовании, где также было показано, что одновременное определение уровня NT-proBNP и галектина-3 в крови больных с сердечной недостаточностью позволяет лучше охарактеризовать её тип, оценить течение сердечной недостаточности [5].

Таким образом, исходя из имеющихся данных, можно считать, что использование уровня галектина-3 имеет определённые перспективы для диагностики, оценки тяжести течения и, возможно, эффективности лечения у больных с ХСН и СД 2 типа.

Ⓐ

## Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов // Русский медицинский журнал. 2000. № 8 (15). С. 622–627.
2. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. 2008. № 2. С. 6–16.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. 2000. С. 14.
4. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. № 4 (1). С. 26–30.
5. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дис. .... канд. мед. наук. Москва, 2012.
6. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. № 7 (4). С. 164–171.
7. Anand I.S., Latini R., Florea V.G., Kuskowski M.A., Rector T. et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan cohn // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1428–1434.

8. *Bianchi M.E., Leukoc J.* Review DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // Biol. 2007. Vol. 81, № 1. P. 1–5.
9. *Bibra H., Sutton M.* Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis // Diabetologia. 2010. Vol. 53, № 6. P. 1033–1045.
10. *Burke M.A., Cotts W.G.* Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions // Heart Fail Rev. 2007. Vol. 12. P. 23–36.
11. *Cacciaputo F.* Natriuretic peptide system and cardiovascular disease // Heart Views. 2010. Vol. 11, № 1. P. 10–15.
12. *De Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., van der Meer P., Voors A.A., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J.* Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // Ann Med. 2011. Vol. 43, № 1. P. 60–68.
13. *Dong S., Hughes R.C.* Macrophage surface glycoproteins binding to galectin-3 (Mac-2-antigen) // Glycoconj. J. 1997. Vol. 14, № 2. P. 267–274.
14. *Frantz S., Bauersachs J., Ertl G.* Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 81. P. 474–481.
15. *Frantz S., Ertl G., Bauersachs J.* Toll-like receptor signaling in the ischemic heart // Front Biosci. 2008. Vol. 13. P. 5772–5779.
16. *Goetze J.P.* Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides // Results Probl. Cell Differ. 2010. Vol. 50. P. 97–120.
17. *Hrynyshyn N., Jourdain P., Desnos M., Diebold B., Funck F.* Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure // Arch. Cardiovasc. Dis. 2013. S1875-2136(13)00277-5.
18. *Inglis S.C., McMurray J.J., Böhm M., Schaufelberger M., van Veldhuisen D.J.* et al. CORONA Study Group. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA) // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12, № 7. P. 698–705.
19. *Januzzi J.L. Jr., Camargo C.A., Anwaruddin S., Baggish A.L.* et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 95, № 8. P. 948–954.
20. *Jourdain P., Jondeau G., Funck F., Gueffet P., Le Helloco A.* et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49, № 16. P. 1733–1739.
21. *Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P.* Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Am. J. Cardiol. 1974. Vol. 34, № 1. P. 29–34.
22. *Karlsson A., Christenson K., Matlak M.* et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // Glycobiology. 2009. Vol. 19, № 1. P. 16–20.
23. *Keaney J.F., Jr., Massaro J.M., Larson M.G.* et al. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 168–173.
24. *Kim H., Lee J., Hyun J.W.* et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues // Cell Biol. Int. 2007. Vol. 31. P. 655–662.
25. *Latini R., Masson S., Anand I., Salio M., Hester A., Judd D.* et al. Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25, № 4. P. 292–299.
26. *Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K.* Natriuretic peptides // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 321–328.
27. *Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., Tallon E., O'Connell E.* et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial // JAMA. 2013. Vol. 310, № 1. P. 66–74.
28. *Little W.C., Downes T.R.* Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance // Prog. in Cardiovasc. Diseases. 1990. Vol. 32. P. 273–290.
29. *Liu F.-T., Rabinovich G.A.* Galectins: regulators of acute and chronic inflammation // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1183. P. 158–82.
30. *Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D.* et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2009. Vol. 296. H404–H412.
31. *Loscalzo J., Vita J.A.* Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide: complex physiology and complex molecular adaptations // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 2556–2559.
32. *Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C., Hess O.M.* Diastolic heart failure // Cardiovasc. Res. 2000. Vol. 45, № 4. P. 813–825.
33. *Matheus A.S., Tannus L., Cobas R.* et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update // Int. J. Hypertens. 2013. P. 653–789.
34. *McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D.* et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
35. *Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M.* et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham offspring study // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 221–228.
36. *Osman R., L'Allier P.L., Elgharib N., Tardif J.-C.* Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease // Vasc. Health Risk Manag. 2006. Vol. 2, № 3. P. 221–237.
37. *Palazzuoli A., Gallotta M., Quatrini I., Nuti R.* Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure // Vasc. Health Risk Manag. 2010. Vol. 6. P. 411–418.
38. *Sato S., Ouellet N., Pelletier I., Simard M., Rancourt A., Bergeron M.G.* Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia // J. Immunol. 2002. Vol. 168, № 4. P. 1813–1822.
39. *Scheffold T., Kramer F., Krahn T.* et al. Cardiovasc. Diabetol. 2010. Vol. 9. P. 63.
40. *Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A.* Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2010. Vol. 11, № 1. P. 61–74.
41. *Takayuki M., Satoshi Y., Hidemichi K.* et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features // Heart Fail Rev. 2013. Vol. 18, № 2. P. 149–166.
42. *Thrainsdottir I.S., Aspelund T., Thorgeirsson G., Gudnason V.* et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik Study // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, № 3. P. 699–703.
43. *Van der Velde A.R., Gullestad L., Ueland T.* et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH // Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6, № 2. P. 219–226.
44. *Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A.* The clinical implications of endothelial dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 1149–1160.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*