

Е.В. Шляхто

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Молекулярные и генетические аспекты сердечной недостаточности при сахарном диабете

*В статье освещены особенности развития и течения сердечной недостаточности (СН) при сахарном диабете (СД), влияние диабетической кардиопатии на формирование СН обсужден вклад генетических предикторов развития СД и СН и предикторов ответа на терапию, значение «персонализации» воздействий для оптимизации лечения. Проведен анализ роли стационарной и динамической геномики, в частности молекулярной визуализации для обеспечения максимально раннего вмешательства. Даны примеры ее использования для диагностики патологических состояний миокарда, мониторинга заболеваний, оценки эффективности терапии. Дан анализ методов направленной терапии, на примере направленной доставки лекарственных препаратов в орган-мишень (миокард). Обсуждены технологии защиты миокарда от ишемии, перспективы использования метформина с целью повышения эффективности механизмов ишемического пре- и посткондиционирования миокарда. Представлены перспективы изучения молекулярных и генетических механизмов, вовлеченных в патогенез СН при СД, в частности изучения ключевых биологических свойств стволовых клеток (СК), клеточных взаимодействий, пластичности СК (направления дифференцировки *in vitro*) и оценки их паракринной функции. Представлены данные по идентификации группы генов, экспрессия которых была специфично изменена при хроническом воздействии на мезенхимные СК (МСК) высоких концентраций глюкозы, и о снижении способности МСК больных СД секретировать проангиогенные факторы с одновременным повышением продукции маркеров воспаления (IL 8). В целом, статья дает представление о современном состоянии проблемы исследования механизмов развития СН при СД с использованием молекулярных и генетических технологий и перспективах развития данного направления.*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Среди наиболее важных медицинских проблем особое место занимает сердечная недостаточность, имеющая не только медицинское, но и важное социальное значение, поскольку требует значительных расходов здравоохранения. Еще более остро проблема сердечной недостаточности (СН) стоит у пациентов с сахарным диабетом (СД). Тот факт, что СД многократно повышает риск развития сердечной недостаточности, подтвержден в многочисленных проспективных исследованиях. По данным Фремингемского исследования, риск развития СН при

сахарном диабете повышен в 4 раза у мужчин и в 8 раз — у женщин [1]. Не менее важными являются данные о распространенности сахарного диабета при сердечной недостаточности, достигающей у пациентов с третьим функциональным классом 30% [2].

Очевидный прогресс в изучении механизмов развития сердечной недостаточности при СД обусловлен интенсивным развитием трансляционных исследований в области молекулярной диагностики, фармакогенетики и фармакогеномики, молекулярном мониторинге лечения.

E.V. Shlyakhto

Almazov Federal centre for heart, blood and endocrinology Ministry of Healthcare and Social development of Russia, Saint-Petersburg

Molecular and genetic aspects of heart failure in diabetic patients

This article deals with peculiarities of development and clinical course of heart failure (HF) in diabetic patients, influence of diabetic cardiopathy on HF formation., role of genetic predictors of diabetes mellitus (DM) and HF formation, also the importance of treatment response predictors, the significance of a more «personalized» exposure in order to optimize treatment. The role of stationary and dynamic genomics was analyzed, especially molecular visualization that allows the earliest possible intervention. The article also includes examples of molecular visualization use in diagnosis of myocardial dysfunction, disease monitoring, and treatment efficacy assessment. Authors give an analysis of targeted treatment methods on the example of targeted delivery of medications to the target-organ (myocard). Discuss means of anti-ischemic myocardial protection, perspectives of metformin use in order to enhance efficacy of myocardial ischemic pre- and postconditioning mechanisms. Presented perspectives of study of molecular and genetic mechanisms involved in the pathogenesis of HF in diabetic patients, in particular, study of key biological features of stem cells, cell interactions, stem cell plasticity (in vitro direction of differentiation) and their paracrine function evaluation. Given information about identification of genes with partly altered expression due to chronic exposure of mesenchymal stem cells to the high concentration of glucose, and upon decreased ability of mesenchymal stem cells of proangiogenic factors with simultaneous increase of inflammatory markers production (IL8). In whole this article reviews modern state of HF in diabetic patients development mechanisms study with the use of molecular and genetic technologies, and of perspectives of development of this area.

Key words: heart failure, diabetes mellitus.



Рис. 1. Механизмы сердечной недостаточности при СД

Новое в этиологии и патогенезе сердечной недостаточности при сахарном диабете

Развитие сердечной недостаточности при сахарном диабете определяется, прежде всего, тем, что в условиях нарушений углеводного и липидного обменов, сопутствующих микроциркуляторных нарушений и изменений автономной регуляции кровообращения развивается комплекс специфических изменений со стороны сердца, называемый диабетической кардиомиопатией. Однако в реальной клинической практике это не единственная причина формирования сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Нередко она сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС) и перегрузкой сердца на фоне метаболического синдрома, поэтому у таких пациентов сердечная недостаточность развивается намного быстрее и чаще, чем в группах больных без СД [3, 4] (рис. 1).

Поскольку СД представляет собой гетерогенную группу заболеваний, то и патогенетические механизмы развития диабетической кардиомиопатии существенно различаются у пациентов с разными вариантами диабета. Так, у некоторых пациентов (~1%) имеются необычные моногенные формы сахарного диабета, которые развиваются в раннем возрасте и характеризуются в основном нарушением секреции инсулина без значимой инсулинорезистентности. Эти формы заболевания выявляются с использованием современных молекулярно-генетических методов, что в сочетании с клинической

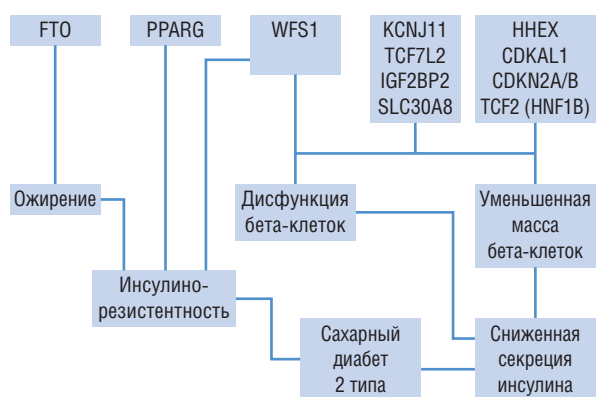


Рис. 2. Гены, участвующие в патогенезе СД

картиной имеет немаловажное значение для выбора тактики ведения, оценки прогноза, определения семейного риска. Однако у большинства пациентов сердечная недостаточность развивается на фоне сахарного диабета 2-го типа, при котором сочетается нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентности.

Сахарный диабет 2-го типа является мультифакториальным заболеванием, где участие отдельных вариантов генов выражено слабо. Тем не менее, наличие четко прослеживаемого у большинства больных семейного анамнеза, большей конкордантности у однояйцевых, чем у разнояйцевых близнецов, сохранение риска заболевания при миграционных процессах и зависимость риска в смешанных популяциях от пропорций исходных групп свидетельствует в пользу высокого вклада генетической предрасположенности в развитие этого заболевания [5]. В настоящее время установлены гены, структурные полиморфизмы которых вносят вклад в развитие сахарного диабета 2-го типа у человека (рис. 2). Разные гены могут отвечать за различные этапы патогенеза сахарного диабета, оказывая влияние либо на этапе формирования ожирения (FTO) и инсулинорезистентности (PPARG), либо на уровне бета-клетки, влияя на ее функциональную (KCNJ11, TCF7L2, IGF2BP2, SLC30A8) или пролиферативную (HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, TCF2 [HNF1B]) способность [6].

Генетическая предрасположенность также может вносить вклад в частое сочетание сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности. В частности, изучение различий в распространенности ассоциированных клинических состояний у больных с сердечной недостаточностью, имеющих I- и D-аллели гена ангиотензинпревращающего фермента в гомозиготном состоянии, показало, что DD-генотип ассоциируется у больных с СН с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), СД и нарушение обмена мочевой кислоты [7].

Полученные с использованием методов молекулярной диагностики данные важны не только для понимания генетической природы заболевания, но также для персонализации терапевтических воздействий.

Термином «персонализированная медицина» обозначают использование информации о генотипе пациента с целью профилактики развития наиболее вероятных заболеваний (устранение модифицируемых факторов риска, генная терапия и др.) или подбора оптимальной терапии и дозировки лекарственных препаратов во избежание развития побочных эффектов.

О важности использования данного подхода свидетельствуют следующие факты: ежегодно в мире сотни тысяч пациентов погибают от развития побочных эффектов правильно выписанных лекарств; еще большее число пациентов страдают от других, не летальных, но достаточно серьезных побочных эффектов. Персонализация назначения лекарственных препаратов может существенно изменить эту ситуацию.

Примером персонализации терапии у больных с сахарным диабетом может служить анализ генетической предрасположенности ответа на сахароснижающую терапию (табл. 1). Так, выявление мутации гена KCNJ11 позволяет дифференцировать моногенный неонатальный диабет с нарушением секреторной функции бета-клетки от диабета 1-го типа и осуществить правильный выбор терапии — эти пациенты лучше отвечают на лечение сульфонилмочевинными препаратами, чем на инсулинотерапию. Выявление полиморфизма ABCC8 Ser1369Ala

Таблица 1. Пример персонализации терапии на основе фармакогенетики СД 2-го типа

Мутации/полиморфизмы генов, влияющие на эффективность препаратов сульфонилмочевины (СМ)	
Мутация	Эффект
Мутация KCNJ11 (неонатальный СД)	Возможность лечения СМ (глибенкламид), а не инсулином
Мутации/полиморфизмы генов, влияющие на эффективность СМ	
HNF1a (MODY 3)	Высокая эффективность
Полиморфизм ABCC8 Ser1369Ala	Эффект СМ (гликлазид) у гомозигот Ala/Ala vs Ser/Ser
Полиморфизм KCNJ11 Glu23Lys	Повышение риска развития вторичной недостаточности терапии препаратами СМ
Полиморфизм TCF 7L2 rs 12255372 G/T rs 7903146 T/C	Повышение риска неэффективности терапии препаратами СМ при Rs 12255372 TT vs GG и при rs 7903146 у CC-гомозигот vs TT
Полиморфизм NOS1AP rs10494366 T/G	Глибенкламид менее эффективен у гетерозигот и гомозигот GG vs TT
Мутации/полиморфизмы генов, влияющие на эффективность метформина	
Полиморфизм IRS-1 Gly972Arg	Высокая эффективность метформина при синдроме поликистозных яичников
Полиморфизм STKU11 rs 741765	Низкая вероятность индукции овуляции при синдроме поликистозных яичников на фоне терапии метформином
Мутации/полиморфизмы генов, влияющие на эффективность тиазолидинионов	
Полиморфизм PPARG Prol2Ala	Высокая эффективность росиглитазона на гликемический контроль
Полиморфизм APM1 T45G	Снижает эффект росиглитазона на гликемический контроль
Полиморфизм APM1 T276G	Снижает эффект росиглитазона на гликемический контроль
Полиморфизм LPL Ser447X	Снижает эффект росиглитазона на гликемический контроль
Перспективы для персонализации терапии ингибиторами ДПП-4 и ГПП-1	
Полиморфизмы TCF 7L2	Вероятно, будет регулировать ответ на терапию ДПП-4 ингибиторами и ГПП-1 миметиками
MTNR1B rs 1387153	Снижает секрецию инсулина в ответ на терапию ГПП-1 миметиками
GLP-1R ген T149M	Модулирует эффект ГПП-1

позволяет идентифицировать пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с хорошим и плохим ответом на терапию препаратами сульфонилмочевины [8]. Все большее внедрение генетических исследований в скором времени позволит быстро развить относительно новое направление в терапии — персонализированную терапию отдельных заболеваний.

Следует признать, несмотря на очевидный прогресс в области изучения патогенеза и лечения наиболее распро-

страненных ССЗ, наши усилия на сегодняшний день сконцентрированы главным образом в области диагностики и лечения ранних стадий этих заболеваний, предотвращения их прогрессирования и развития осложнений. Между тем, основной мишенью для персонализированной медицины является латентный период развития болезни (предболезнь), который в настоящее время в подавляющем большинстве случаев ускользает от внимания врачей. Раннее выявление заболевания или предрасположенности к нему



Рис. 3. Флуоресцентная интравитальная диагностика

на молекулярном уровне позволит эффективно осуществлять первичную профилактику. Скрытый период болезни дает возможность получать новые сведения о биомаркерах заболеваний, причем источником информации о биомаркерах является как стационарная — полиморфизмы, картирование гаплотипов, так и динамическая геномика — экспрессия генов, протеомика, метаболомика, молекулярная визуализация. Именно молекулярная визуализация обеспечила быстрый переход от анатомической (морфология, морфометрия) и физиологической (гемодинамика, активность центральной нервной системы, метаболиты) парадигмы диагностического процесса к изучению функционального состояния рецепторов, созданию специфических контрастов, фармакокинетике лекарственных препаратов.

Технологии молекулярной диагностики и прогнозирования

Молекулярная визуализация — это быстро развивающаяся область знания, направленная на разработку новых методов наблюдения специфических молекулярных мишеней, играющих ключевую роль в развитии заболеваний. Молекулярная визуализация имеет ряд преимуществ: раннее выявление аномалий биохимических и метаболических процессов, возможность сочетания диагностики и терапевтического воздействия, выявление индивидуальных особенностей течения заболевания на молекулярном уровне, выяснение молекулярного патогенеза заболевания. Примером достижений молекулярной визуализации в кардиологии является разработка метода флуоресцентной интравитальной диагностики. Выделяют две разновидности флуоресцентной диагностики — аутофлуоресценцию и флуоресценцию экзогенных флуорофоров. Феномен аутофлуоресценции основан на эмиссии света определенной длины волны при возбуждении эндогенных флуорофоров (рис. 3а). В качестве эндогенных флуорофоров могут выступать коллаген, эластин, НАДН (никотинамидадениндинуклеотид), флавины и порфирины. Каждый флуорофор имеет собственную уникальную полосу возбуждения и эмиссии. Например, НАДН возбуждается при 350 нм, а светится при 450 нм. В норме имеется определенный баланс между окисленной и восстановленной формами НАД. При ишемии происходит увеличение концентрации в клетке восстановленной формы НАДН, которая имеет дополнительный пик эмиссии в районе 340 нм. Вследствие этого происходит увеличение интенсивности флуоресценции органа, находящегося в условиях ишемии.

Используя разработанный на основе этой методологии прибор, нам удавалось зарегистрировать достоверное усиление уровня флуоресценции в зоне регионарной ишемии миокарда уже через 30 секунд после перевязки коронарной артерии крысы (рис. 3б). В настоящее время на основе экспериментальных данных разработан и апробирован метод оценки изменений уровня флуоресценции сердца в условиях кардиохирургических операций. Метод позволяет дифференцировать состояния гипоксии и кардиоплегии. В выполненных нами исследованиях интраоперационная оценка уровня флуоресценции показала, что при переходе от гипоксии к кардиоплегии наблюдается уменьшение интенсивности флуоресценции НАД. При этом, в ряде случаев, уровень флуоресценции в конце гипоксии оказался выше базального, что может косвенно указывать на неоптимальный статус перед наложением зажима на аорту (рис. 4) [9, 10].

Аутофлуоресценция может использоваться и для мониторинга заболеваний, например для оценки эффективности терапии сахарного диабета и прогнозирования развития его осложнений. Известно, что к эндогенным флуорофорам, помимо ранее указанных, относятся конечные продукты гликирования (КПГ) белков организма. Процесс образования и накопления КПГ многократно ускоряется при сахарном диабете. На первом этапе вследствие возрастания концентрации глюкозы стимулируется образование шиффовых оснований — продукта обратимой конденсации определенных аминокислотных остатков белка (аргинин, лизин) и моносахаридов. Далее могут образовываться собственно конечные продукты гликирования за счет сшивки двух молекул белка углеводным производным или за счет формирования стабильных аддуктов белка и углеводного производного. Примерами КПГ являются такие соединения, как пентозидин и аргпиримидин. Конечные продукты гликирования играют ключевую роль в патогенезе диабетической микроангиопатии. Это связано как с физическими свойствами КПГ, так и с их влиянием на соответствующие рецепторы.

Основные свойства и биологические эффекты конечных продуктов гликирования включают:

- повышение способности к агрегации;
- повышение устойчивости к протеолизу;
- наличие специфических рецепторов из суперсемейства иммуноглобулинов (например, на подоцитах и эндотелии);
- рецепторно-опосредованную стимуляцию апоптоза;
- рецепторно-опосредованную стимуляцию ядерного транскрипционного фактора κB (NF κB) → экспрессию провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул.

Поскольку конечные продукты гликирования обладают способностью накапливаться в коже, а интенсивность их флуоресценции коррелирует с концентрацией, создается предпосылка для неинвазивной оценки уровня КПГ в коже с помощью методики флуоресцентной спектроскопии. В нашей работе проводилась оценка уровня аутофлуоресценции кожи в зависимости от возраста у здоровых лиц и у пациентов с сахарным диабетом (рис. 5). При этом отмечено, если у здоровых лиц имеется прямая положительная корреляция между уровнем флуоресценции КПГ в коже и возрастом, то у пациентов с СД такой корреляции не обнаруживалось, а уровень флуоресценции был в целом выше, чем у здоровых лиц соответствующего возраста. Следовательно, уровень аутофлуо-

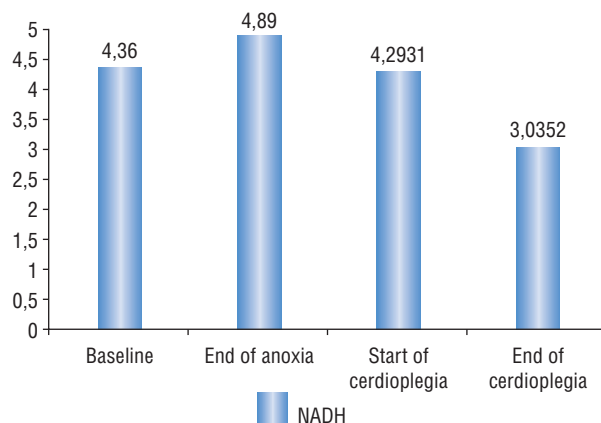


Рис. 4. Интраоперационная оценка метаболизма миокарда с использованием флуоресцентной спектроскопии

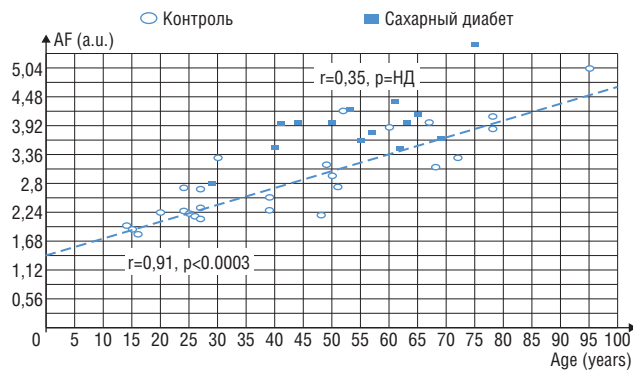


Рис. 5. Использование аутофлуоресценции для мониторинга конечных продуктов гликирования при сахарном диабете: взаимосвязь между уровнем аутофлуоресценции кожи и возрастом у пациентов с сахарным диабетом и здоровых лиц

ресценции кожи при СД определяется в большей степени состоянием компенсации сахарного диабета. Это наблюдение открывает перспективы использования аутофлуоресценции КПП в коже для мониторинга осложнений у пациентов с СД.

Динамическая оценка уровня аутофлуоресценции КПП в коже может иметь хорошую перспективу клинического применения, позволяя оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете; обеспечивать раннее выявление его сосудистых осложнений (диабетическая стопа и др.); оценивать эффективность терапии.

Методы направленной терапии

Поиск новых подходов к профилактике и лечению СН во многом связан с внедрением оптимальной фармакотерапии. При этом наличие побочных гемодинамических эффектов многих препаратов ограничивает возможность их клинического применения.

Определенный успех в этом направлении связывается с разработкой технологий направленной доставки лекарственных препаратов. Сегодня используются 2 основные стратегии направленной доставки — пассивная и активная. При пассивной доставке происходит преимущественный выход носителя с лекарственным препаратом за пределы сосудистого русла в зонах повышенной проницаемости (опухоли, воспаление, ишемия-реперфузия). При активной доставке накопление носителя в зоне интереса происходит за счет специфического связывания направляющего лиганда с маркером повреждения на клетке-мишени [11, 12]. Нами предпринята попытка использовать аннексин-5 в качестве направляющего лиганда для обеспечения избирательного накопления транспортера с препаратом в миокарде, а в качестве носителя — кремнеземные наночастицы.

Для кардиопротекции нами был выбран путь активации RISK-киназ посредством стимуляции G-белка сопряженных рецепторов аденозина. Имобилизация аденозина на поверхности наночастиц кремнезема привела к достоверному ослаблению негативного гипотензивного эффекта внутривенно вводимого аденозина. Кроме того, имобилизация аденозина на поверхности наночастиц сопровождалась достоверным усилением инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина (рис. 6) [13, 14].

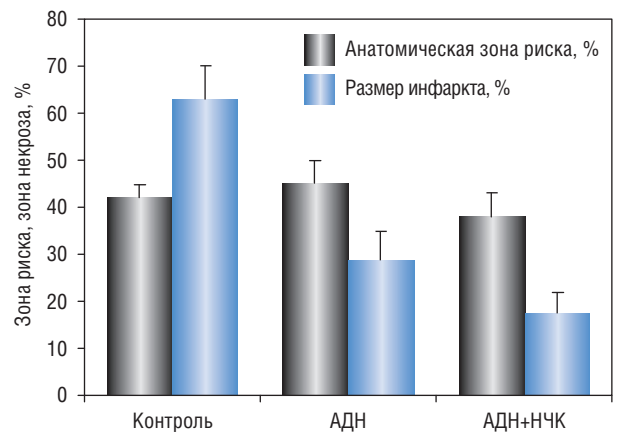


Рис. 6. Инфаркт-лимитирующее действие внутривенно вводимого аденозина (АДН) и при его направленной доставке с наночастицами кремнезема (АДН + НЧК)

Технологии защиты миокарда в условиях острой ишемии и реперфузии

Доминирующее значение в этиологии СН занимает ишемическая болезнь сердца. В связи с этим важным аспектом ее профилактики является сохранение миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения (кардиопротекция). Кардиопротективный фенотип может быть реализован широким спектром воздействий, применяемых либо локально, либо системно.

Центральное место среди кардиопротективных воздействий занимают феномены пре- и посткондиционирования миокарда [15, 16]. При этом столь распространенная тема исследований, как ишемическое преко́ндиционирование, нечасто рассматривается в связи с сахарным диабетом. Это объяснимо, поскольку сахарный диабет вносит дополнительные факторы, влияющие на исходы ишемического преко́ндиционирования, и в настоящий момент все еще неясно, каково это влияние. Нами исследовалась эффективность ишемического преко́ндиционирования у крыс с сахарным диабетом 1-го типа, у которых был зафиксирован так называемый феномен метаболического преко́ндиционирования, проявляющийся повышением устойчивости миокарда к ишемии на модели сахарного диабета 1-го типа. Кроме этого, было выявлено, что ишемическое преко́ндиционирование у крыс с СД1 гораздо менее эффективно в ограничении размера инфаркта, чем в контроле, т.е. эффекты ишемического и метаболического преко́ндиционирования не суммируются [17].

Хорошие перспективы в решении проблемы ишемического пре- и посткондиционирования у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца открывает использование сахароснижающих препаратов, обладающих дополнительными плейотропными эффектами в отношении повышения эффективности данных механизмов при диабете. Наибольшей доказательной базой в отношении таких эффектов обладает инсулин. Менее изученными являются кардиопротективные свойства метформина и инкретин-миметиков. **Метформин — один из наиболее распространенных препаратов для лечения СД2. На фоне терапии метформином улучшается гликемический профиль, липидный спектр, гемореология; снижается инсулинорезистентность. Возможно, данный препарат, кроме своих основных эффектов, может оказывать и кардиопротективное действие.**

Нами выполнено исследование по изучению влияния метформина на устойчивость к ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда. При моделировании глобальной ишемии-реперфузии на изолированном сердце в эксперименте у крыс с СД2, а также при его отсутствии не было выявлено явного положительного кардиопротективного эффекта метформина. С другой стороны, при этом был подтвержден феномен «метаболического» преколондиционирования, проявляющийся парадоксальным уменьшением размера инфаркта при СД2 по сравнению с контролем [18].

Кроме этого, в работе изучались молекулярные эффекты метформина в условиях моделирования инфаркта миокарда. На сегодняшний день важная роль в реализации кардиопротективных воздействий отводится белку — АМФ-активируемой протеинкиназе — одному из основных ферментов, запускающих процесс энергосбережения в клетке. Таким образом, активация данного фермента может приводить к большей устойчивости тканей к ишемии. В изученных нами образцах миокарда крыс было выявлено, что сахарный диабет сам по себе приводит к активации АМФ-киназы, и терапия метформином также усиливает этот эффект. Вероятно, наличие СД в экспериментальной модели является намного более сильным стимулом для активации АМФ-активируемой протеинкиназы, чем влияние метформина, и приводит к большей устойчивости миокарда к ишемии при сахарном диабете (рис. 7).

36

Клеточные технологии

Изучение молекулярных и генетических механизмов, вовлеченных в патогенез сердечной недостаточности при

СД, предполагает поиск для этого состояния новых диагностических и кандидатных прогностических факторов. Текущие исследования в этой области сконцентрированы на изучении ключевых биологических свойств стволовых клеток костного мозга и подкожной жировой ткани, гемопоэтических стволовых клеток и эндотелиальных прогениторных клеток (клеток-предшественников эндотелия). Направления большинства исследователей, в том числе и наших сотрудников, включают изучение клеточных взаимодействий в сложных клеточных системах (сокультивирование), исследование пластичности стволовых клеток (направления дифференцировки *in vitro*) и оценку паракринной функции.

Мы исследовали ключевые биологические свойства стволовых клеток костного мозга и подкожной жировой ткани, гемопоэтических стволовых клеток, эндотелиальных прогениторных клеток (клеток-предшественников эндотелия). Лабораторные данные сводились с данными комплексного обследования участников исследования: больных с сердечной недостаточностью, в том числе в сочетании с сахарным диабетом и нарушениями массы тела (обычно ожирением).

Используя высокопроизводительные методы анализа (среднеразмерные чипы, оптимизированные для полимеразной цепной реакции — ПЦР), нами идентифицирована группа генов, экспрессия которых была специфично изменена при хроническом воздействии на мезенхимные стволовые клетки (МСК) высоких концентраций глюкозы. При этом экспрессия генов изменялась как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Некоторые из идентифицированных молекулярных мишеней уже известны как факторы, вовлеченные в раз-

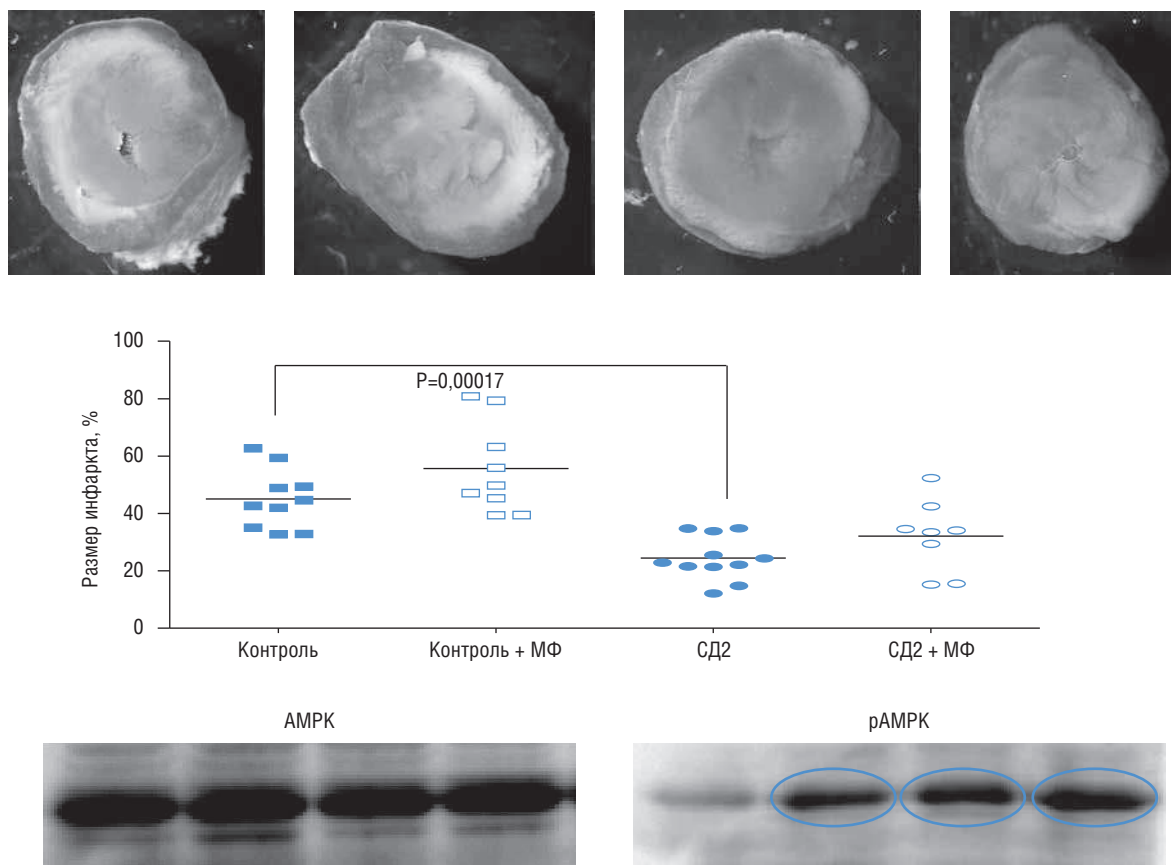


Рис. 7. Размер инфаркта в экспериментальных группах (модель изолированного сердца по Лангендорфу) и активация АМФ-киназы при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) и введении метформина (МФ)

витие сахарного диабета или его осложнений. Другие ранее не связывались с патогенезом сахарного диабета и представляют собой новые кандидатные молекулярные мишени:

- LEF1, Lymphoid enhancer-binding factor-1;
- FZD2, Frizzled homolog 2 — маркер, связанный с LEF1;
- NPR1, Natriuretic peptide receptor A — кандидатный фактор ангиогенеза, связан с FZD2.

Согласно полученным данным, популяция МСК в целом очень гетерогенна, и важной задачей было установление субпопуляций, имеющих патогенетическое значение. Так, маркер CD146+ костномозговых МСК является маркером их высокого пролиферативного потенциала и коррелирует с частотой колониеобразования в культуре. Именно эти клетки могут обладать наиболее ценным терапевтическим потенциалом, а их количество — прогностическим маркером. Новыми оказались результаты, согласно которым у пациентов с СН на фоне сахар-

ного диабета МСК костного мозга обладают меньшей способностью секретировать проангиогенные факторы (Angiopoietin-2, Folistatin, HGF), чем у больных с СН и ожирением. Более того, снижение содержания маркеров ангиогенеза у больных с СН и СД сочеталось с повышенной продукцией маркеров воспаления (IL 8). Хотя эти данные являются предварительными, уже сегодня можно говорить об отчетливых изменениях свойств МСК у больных СД и СН как в отношении продукции цитокинов, так и относительно способности влиять на пролиферацию эндотелиальных клеток.

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день невозможно представить исследование механизмов развития СН при сахарном диабете без использования молекулярных и генетических технологий, которые не только позволили получить новые данные о патогенетических и прогностических факторах этого заболевания, но также открывают широкие перспективы в персонализированной терапии сахарного диабета и сердечной недостаточности.

REFERENCES

1. Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000; 5 (2): 167–173.
2. Ryd n L., Tsch pe D., D rr R. Diabetes and the heart — revisited. *Herz.* 2008; 33 (3): 169.
3. Fein F.S. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 1990; 13 (11): 1169–79.
4. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007; 115 (25): 3213–23.
5. Prokopenko I., McCarthy M.I., Lindgren C.M. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trends Genet.* 2008; 24 (12): 613–21.
6. McCarthy M.I., Hattersley A.T. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57 (11): 2889–98.
7. Shlyakhto E., Sitnikova M., Krasnova O. et al. Polymorphism gene ACE in patient with systolic heart failure and it interaction with risk factors and 5-years survival. Article. *Sixth International Congress of Cardiology for Internet, Argentine.* 2009. TL063.
8. Schroner Z., Javorsky M., Kozarova M. et al. Pharmacogenetics of oral antidiabetic treatment. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112 (8): 441–6.
9. Galagudza M.M., Papayan G.V., Vlasov T.D. i soavt. Vizualizaciya nachal'nyh proyavlenii ishemicheskogo povrejdeniya serdca s pomosh'yu autofluorescentnoi organoskopii. *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkulyaciya.* 2009; 8: 2 (30): 76–78.
10. Shlyakhto E.V., Cyrilin V.A., Petrishev N.N. i soavt. Innovacionnye tehnologii v profilaktike, diagnostike i terapii serdechno-sosudistyh zabolevanii. *Medicinskii akademicheskii jurnal.* 2009; 9 (4): 113–120.
11. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. i soavt. Passivnaya i aktivnaya targetnaya dostavka lekarstvennyh preparatov v ishemizirovannyi miokard. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i mediciny.* 2011; 152 (7): 113–116.
12. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. i soavt. Passivnaya napravennaya dostavka lekarstvennyh preparatov v ishemizirovannyi miokard s ispol'zovaniem nanochastic kremnezema. *Rossiiskie nanotehnologii.* 2010; 5 (11–12): 92–97.
13. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. i soavt. Napravennaya dostavka lekarstvennyh preparatov — itogi poslednih let i perspektivy. *Nanotehnologii v biologii i mediciny.* 2010; 1: 132–138.
14. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. et al. Targeted drug delivery into reversibly injured myocardium with silica nanoparticles: surface functionalization, natural biodistribution, and acute toxicity. *International Journal of Nanomedicine.* 2010; 5: 231–237.
15. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Pre- i postkondicionirovanie kak sposoby kardiocitoprotekcii: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2008; 9 (1): 4–10.
16. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrejdeniya miokarda s pomosh'yu pre- i postkondicionirovaniya: molekulyarnye mehanizmy i misheni dlya farmakoterapii. *Kreativnaya kardiologiya.* 2007; 1–2: 75–102.
17. Galagudza M.M., Nekrasova M.K., Syrenskii A.V. i soavt. Ustoichivost' miokarda k ishemii i effektivnost' ishemicheskogo prekondicionirovaniya pri eksperimental'nom saharom diabete. *Rossiiskii fiziologicheskii jurnal im. I.M. Sechenova.* 2006; 92 (3): 284–291.
18. Kravchuk E., Grineva E., Bairamov A. et al. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res.* 2011; 907496. Epub 2011 Jun 22.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шлякто Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Тел.: (812) 702-37-00; факс (812) 702-37-01

E-mail: shlyakhto@almazovcentre.ru