# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Ахатов Шахбоз Шамсиддинович** – врач-эндокринолог
**Ахатова Севара Аскаровна** – врач-лаборант
*Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)*

***Аннотация.*** *Коморбидное сочетание сахарного диабета 2 типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) — одна из наиболее распространённых и прогностически неблагоприятных патологий среди хронических неинфекционных заболеваний. В настоящей статье обобщены современные литературные данные о генетических механизмах, лежащих в основе одновременного развития СД2 и ХСН. Проанализирована роль как хорошо изученных генов-кандидатов, отвечающих за углеводный и липидный обмен, а также функцию сердечно-сосудистой системы (PPARG, TCF7L2, ACE, APOE), так и генов, вовлечённых в воспалительный ответ, оксидативный стресс и митохондриальную энергетику (IL-6, TNF-α, CRP, SOD2, GPX1, UCP2, UCP3, MT-ND1, MT-TL1). Отдельно рассмотрены гены, ассоциированные с развитием диабетической и генетически обусловленной кардиомиопатии (TTN, MYH7, LMNA), а также менее освещённые в данном контексте маркеры — гены натрийуретических пептидов (NPPA, NPPB), адренорецепторов (ADRB1, ADRB2), влияющие на индивидуальную эффективность бета-адреноблокаторной терапии, и стресс-индуцируемый цитокин GDF-15. Продемонстрировано, что комплексная оценка перечисленных генетических факторов создаёт основу для более точной стратификации риска, своевременной диагностики и индивидуализированного лечения больных с сочетанной патологией СД2 и ХСН.*

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, генетические полиморфизмы, кардиомиопатия, инсулинорезистентность, воспаление, митохондриальные гены, натрийуретические пептиды, адренорецепторы, GDF-15, персонализированная медицина.*

# 2-TUR QANDLI DIABET VA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI QO'SHILISHI PATOGENEZINING GENETIK DETERMINANTLARI

**Axatov Shaxboz Shamsiddinovich** – shifokor-endokrinolog
**Axatova Sevara Askarovna** – shifokor-laborant
*Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)*

***Annotatsiya.*** *2-tur qandli diabet (QD2) va surunkali yurak yetishmovchiligi (SYY) o'rtasidagi komorbid uyg'unlashuv surunkali yuqumsiz kasalliklar orasida eng ko'p uchraydigan va prognostik jihatdan noqulay patologiyalardan biri hisoblanadi. Ushbu maqolada QD2 va SYY ning bir vaqtda rivojlanishi asosida yotgan genetik mexanizmlar bo'yicha zamonaviy adabiyot ma'lumotlari umumlashtirilgan. Uglevod va lipid almashinuvi, shuningdek yurak-qon tomir tizimi funksiyasi uchun javobgar bo'lgan yaxshi o'rganilgan nomzod genlarning (PPARG, TCF7L2, ACE, APOE), shuningdek yallig'lanish javobi, oksidlanish stressi va mitoxondrial energetikada ishtirok etuvchi genlarning (IL-6, TNF-α, CRP, SOD2, GPX1, UCP2, UCP3, MT-ND1, MT-TL1) roli tahlil qilingan. Alohida diabetik va genetik jihatdan shartlangan kardiomiopatiya rivojlanishi bilan bog'liq genlar (TTN, MYH7, LMNA), shuningdek ushbu kontekstda kamroq yoritilgan ko'rsatkichlar — natriyuretik peptid genlari (NPPA, NPPB), beta-adrenoblokator terapiyasining individual samaradorligiga ta'sir qiluvchi adrenoretseptor genlari (ADRB1, ADRB2) va stress-induksiyalanuvchi GDF-15 sitokini ko'rib chiqilgan. Sanab o'tilgan genetik omillarni kompleks baholash QD2 va SYY qo'shma patologiyasi bo'lgan bemorlarda xavfni aniqroq stratifikatsiya qilish, o'z vaqtida diagnostika qilish va individuallashtirilgan davolashga asos yaratishi ko'rsatilgan.*

***Kalit so'zlar:*** *2-tur qandli diabet, surunkali yurak yetishmovchiligi, genetik polimorfizmlar, kardiomiopatiya, insulinorezistentlik, yallig'lanish, mitoxondrial genlar, natriyuretik peptidlar, adrenoretseptorlar, GDF-15, shaxsiylashtirilgan tibbiyot.*

# GENETIC DETERMINANTS OF THE PATHOGENESIS OF THE COMBINATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE

**Akhatov Shakhboz Shamsiddinovich** – doctor-endocrinologist
**Akhatova Sevara Askarovna** – laboratory doctor
*Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)*

***Abstract.*** *The comorbid combination of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic heart failure (CHF) is one of the most prevalent and prognostically unfavorable conditions among chronic non-communicable diseases. This article summarizes current literature data on the genetic mechanisms underlying the simultaneous development of T2DM and CHF. The role of well-studied candidate genes responsible for carbohydrate and lipid metabolism, as well as cardiovascular function (PPARG, TCF7L2, ACE, APOE), is analyzed, along with genes involved in the inflammatory response, oxidative stress, and mitochondrial energetics (IL-6, TNF-α, CRP, SOD2, GPX1, UCP2, UCP3, MT-ND1, MT-TL1). Genes associated with the development of diabetic and genetically determined cardiomyopathy (TTN, MYH7, LMNA) are considered separately, as well as markers less covered in this context — natriuretic peptide genes (NPPA, NPPB), adrenoreceptor genes (ADRB1, ADRB2) influencing the individual efficacy of beta-blocker therapy, and the stress-inducible cytokine GDF-15. It is demonstrated that a comprehensive assessment of the listed genetic factors provides a basis for more precise risk stratification, timely diagnosis, and individualized treatment of patients with comorbid T2DM and CHF.*

***Keywords:*** *type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, genetic polymorphisms, cardiomyopathy, insulin resistance, inflammation, mitochondrial genes, natriuretic peptides, adrenoreceptors, GDF-15, personalized medicine.*

**Актуальность:** Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относятся к числу наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний, характеризующихся высокой частотой коморбидности и неблагоприятным прогнозом. В последние годы всё большее внимание уделяется изучению генетических факторов, участвующих в патогенезе указанных состояний. Настоящая обзорная статья посвящена анализу современных данных о генетических изменениях, ассоциированных с развитием и прогрессированием СД2 в сочетании с ХСН. Рассмотрены полиморфизмы генов, вовлечённых в регуляцию углеводного и липидного обмена, функционирование сердечно-сосудистой системы, воспалительные и митохондриальные процессы, а также гены натрийуретических пептидов, адренорецепторов и стресс-индуцируемого цитокина GDF-15, определяющие индивидуальный ответ на терапию. Выявление таких генетических маркеров открывает перспективы для персонализированного подхода к ведению пациентов с данной коморбидной патологией. [9][4]

**Введение.**

Сочетание СД2 и ХСН наблюдается у значительной части пациентов, особенно пожилого возраста, и существенно ухудшает прогноз каждого из заболеваний в отдельности. Оба состояния имеют общие патофизиологические звенья: инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс и нарушения липидного обмена. Генетические факторы оказывают влияние на эти процессы, что делает важным понимание конкретных генетических вариантов, ассоциированных с риском и тяжестью данных состояний. [4][6]

Помимо генов, непосредственно определяющих предрасположенность к метаболическим и структурным нарушениям, значительный интерес представляют гены, влияющие на нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы (натрийуретические пептиды, адренорецепторы), а также стресс-индуцируемые молекулы, отражающие степень миокардиального и метаболического повреждения. Комплексная оценка данных генетических факторов может стать основой для более точной стратификации риска и персонализации терапии у больных с коморбидностью СД2 и ХСН.

**1. Общие генетические маркеры риска**

Некоторые гены участвуют в патогенезе как СД2, так и ХСН:

- PPARG (пероксисомный активируемый рецептор-гамма). Играет важную роль в регуляции липидного обмена и чувствительности к инсулину. Полиморфизмы в этом гене связаны с риском развития СД2 и ухудшением функции миокарда. [9]
- TCF7L2. Один из наиболее изученных генов при СД2. Аллели, ассоциированные с диабетом, также предрасполагают к худшему течению ХСН. [9][4]
- ACE (ангиотензинпревращающий фермент). Полиморфизм I/D влияет на активность ренин-ангиотензиновой системы, что критически важно при ХСН. [6]
- APOE. Аллель ε4 ассоциирован с нарушением липидного обмена, ускоренным атерогенезом и ухудшением сердечно-сосудистого состояния у больных СД2. [2]

**2. Влияние генов воспаления и окислительного стресса**

Хроническое воспаление является общим звеном патогенеза СД2 и ХСН:

- IL-6, TNF-α, CRP. Генетические варианты этих провоспалительных цитокинов могут усиливать системное воспаление, способствуя прогрессированию обоих заболеваний. [6]
- SOD2, GPX1. Гены антиоксидантной защиты. Мутации и полиморфизмы в этих генах способствуют оксидативному повреждению тканей — как миокарда, так и β-клеток поджелудочной железы. [2]

**3. Метаболические и митохондриальные гены**

Энергетический дефицит лежит в основе патогенеза ХСН и диабетической дисфункции:

- UCP2, UCP3. Отвечают за регуляцию митохондриального дыхания. Их нарушения приводят к снижению эффективности энергетического обмена. [7]
- MT-ND1, MT-TL1. Мутации в митохондриальной ДНК связаны с нарушением окислительного фосфорилирования, что может вызывать как диабет, так и кардиомиопатии. [7]

**4. Гены, ассоциированные с кардиомиопатиями**

У пациентов с СД2 возможно развитие диабетической кардиомиопатии, а также манифестация или утяжеление течения генетически детерминированной дилатационной кардиомиопатии:

- TTN (титин), MYH7, LMNA. Эти гены кодируют белки, ответственные за структуру и функции сердечной мышцы. Их мутации могут предрасполагать к развитию дилатационной кардиомиопатии на фоне метаболических нарушений. [4][7]

Особого внимания заслуживает ген TTN, кодирующий титин — крупнейший белок саркомеры, обеспечивающий структурную целостность и эластичность саркомера. Усечённые (truncating) варианты гена TTN являются наиболее частой генетической причиной дилатационной кардиомиопатии, выявляясь примерно в каждом пятом случае заболевания, тогда как в общей популяции их частота не превышает 2-3%. При этом само по себе наличие TTN-усекающего варианта не всегда приводит к манифестации кардиомиопатии — предполагается концепция «второго удара» (second hit), при которой дополнительный метаболический или гемодинамический стресс, в том числе связанный с СД2 и хронической гипергликемией, может провоцировать клиническую манифестацию заболевания у носителей субклинического генетического варианта. [8]

**5. Гены натрийуретических пептидов**

Натрийуретические пептиды (ANP, BNP) играют ключевую роль в компенсаторном ответе миокарда на повышенную гемодинамическую нагрузку при ХСН, противодействуя активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем. Гены NPPA и NPPB, кодирующие предшественники этих пептидов, содержат ряд функциональных полиморфизмов, влияющих на их экспрессию и, соответственно, на циркулирующий уровень биомаркеров.

- NPPA, NPPB. Общие варианты данных генов ассоциированы с уровнем циркулирующих натрийуретических пептидов и артериальным давлением; кластер генов MTHFR-CLCN6-NPPA-NPPB связан с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), что имеет значение как для диагностики ХСН, так и для оценки риска развития СД2. [5]

Помимо диагностической ценности как биомаркеров, полиморфизмы NPPA и NPPB представляют интерес как потенциальные генетические модификаторы одновременного риска СД2 и ХСН, поскольку сниженная биодоступность натрийуретических пептидов ассоциируется не только с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, но и с повышенным риском развития инсулинорезистентности и СД2.

**6. Гены адренорецепторов и индивидуальный ответ на терапию**

Активация симпатоадреналовой системы — один из ключевых компенсаторных, но в конечном итоге патологических механизмов при ХСН. Полиморфизмы генов адренорецепторов определяют не только тяжесть течения заболевания, но и индивидуальную эффективность бета-адреноблокаторов — базовой группы препаратов в лечении ХСН, в том числе у больных с сопутствующим СД2.

- ADRB1 (Arg389Gly). Гомозиготы по варианту Arg389 демонстрируют более выраженный ответ на терапию бета-адреноблокаторами по сравнению с носителями варианта Gly389.
- ADRB2 (Arg16Gly). Носительство аллеля Gly16 ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных исходов при ХСН, однако именно у этой группы пациентов наблюдается более выраженный дозозависимый ответ на терапию бета-блокаторами, тогда как у гомозигот Arg16 значимый ответ на лечение отсутствует. [3]

Эти данные подчёркивают перспективность фармакогенетического подхода к подбору терапии ХСН у коморбидных больных СД2, у которых оптимизация медикаментозного лечения имеет особое значение в связи с повышенным исходным сердечно-сосудистым риском.

**7. GDF-15 как маркер метаболического и кардиального стресса**

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) — стресс-индуцируемый цитокин суперсемейства TGF-β, экспрессируемый кардиомиоцитами, адипоцитами и эндотелиальными клетками в ответ на тканевое повреждение и воспаление. Повышенный уровень GDF-15 ассоциирован с широким спектром кардиометаболических нарушений, включая гипертрофию миокарда, ХСН, атеросклероз, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность и СД2. [1]

- GDF15. Циркулирующий уровень GDF-15 определяется как патофизиологическими (тканевое повреждение, воспаление), так и гене-

тическими факторами: показано, что однонуклеотидные полиморфизмы гена GDF15 объясняют существенную долю вариабельности его концентрации в крови, что делает данный ген перспективным кандидатом для изучения общих генетических детерминант СД2 и ХСН.

Учитывая двойную роль GDF-15 — как маркера тяжести метаболического и кардиального повреждения, так и потенциальной терапевтической мишени, — дальнейшее изучение генетических вариантов GDF15 в контексте коморбидности СД2 и ХСН представляется перспективным направлением персонализированной медицины.

**Заключение.**

Сочетание сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности имеет общие молекулярно-генетические механизмы, затрагивающие регуляцию углеводного и липидного обмена, воспалительный ответ, митохондриальную биоэнергетику, структурную целостность миокарда, а также нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Помимо классических генов-кандидатов (PPARG, TCF7L2, ACE, APOE), значимую роль в патогенезе данной коморбидности играют гены натрийуретических пептидов (NPPA, NPPB), адренорецепторов (ADRB1, ADRB2), а также стресс-индуцируемый ген GDF15, определяющие не только риск развития заболеваний, но и индивидуальный ответ на терапию. Выявление и комплексная оценка данных генетических маркеров может способствовать более точной стратификации риска, индивидуализации лечения, в том числе выбора оптимальной схемы бета-адреноблокаторной терапии, и раннему выявлению предрасположенности к неблагоприятному течению заболевания. В будущем это создаст предпосылки для персонализированной терапии с учётом генетического профиля пациента. [9][4][6]

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // Journal of Diabetes Research. – 2015. – Vol. 2015. – Article 490842.

2. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy // Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 4, № 8. – P. 444–452.

3. Huang J., Li C., Song Y. et al. ADRB2 polymorphism Arg16Gly modifies the natural outcome of heart failure and dictates therapeutic response to β-blockers in patients with heart failure // Cell Discovery. – 2018. – Vol. 4. – Article 57.

4. McMurray J.J.V., Gerstein H.C., Holman R.R., Pfeffer M.A. Diabetes, chronic heart failure, and cardiovascular risk: epidemiology and pathophysiology // Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 630–639.

5. Newton-Cheh C., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure // Nature Genetics. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 348–353.

6. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective // Circulation Research. – 2019. – Vol. 124, № 11. – P. 1598–1617.

7. Smith N.L., Felix J.F., Morrison A.C. et al. Genetic predictors of cardiovascular disease risk in type 2 diabetes // Current Diabetes Reports. – 2018.

8. Tabish A.M., Azzimato V., Alexiadis A., Buyandelger B., Knöll R. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy // Biophysical Reviews. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 207–223.

9. Zeggini E., McCarthy M.I. Genetic determinants of type 2 diabetes // Clinical Medicine (London). – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 545–549.