

Различие генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Т.С. Свёклина^{✉1}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², Ю.Ш. Халимов³, В.В. Коняев¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

³ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности (ХСН), широко распространена среди пациентов старших возрастных групп. Исследование генетических полиморфизмов позволяет установить связь между особенностями генотипа и развитием этих заболеваний.

Цель. Выявить генетические полиморфизмы у пациентов с СД 2 и ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 106 пациентов (в возрасте 69,7±10,1 года) с СД 2 и гипертонической болезнью с ХСН и без таковой, у которых изучали полиморфизмы генов фолатного цикла, метаболизма, гемостаза, нейрогуморального статуса.

Результаты. У больных СД 2 без ХСН частоты полиморфизмов этих генов сопоставимы с популяционными. У пациентов с СД 2 и ХСН обнаружено статистически значимое увеличение часты встречаемости полиморфизмов генов *MTHFR: 677 C>T*, *MTR: A2756G*, *ITGB3: T1565C*, *PAI-1: -675 5G>4G*, *NOS3: -786 T>C*, *PPARG: C1431T* по сравнению с пациентами с СД 2 без ХСН.

Заключение. Выявленные полиморфизмы у больных СД 2 и с ХСН с нескомпromетированной сократительной способностью левого желудочка связаны с такими фенотипическими проявлениями, как склонность к тромбофилии, реализуемая через нарушение обмена гомоцистеина, тонуса и трофики сосудов, иммунного ответа, а также окисление свободных жирных кислот и активация процесса воспаления.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет второго типа, фракция выброса, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Свёклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Халимов Ю.Ш., Коняев В.В. Различие генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):693–697. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202308

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Difference of genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus with absence or presence of chronic heart failure with preserved ejection fraction

Tatiana S. Sveklina^{✉1}, Sergei B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubaeva¹, Alexei N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Yuri Sh. Khalimov³, Vladislav V. Konyaev¹

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. It is important to note a close comorbidity of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular issues, in particular, chronic heart failure (CHF) among the elderly patients. Research of predisposing genes' polymorphisms allows to connect genotype particularities with the development of such conditions.

Aim. Identify genetic polymorphisms in patients with DM2 and CHF with preserved ejection fraction.

Materials and methods. Polymorphisms of genes of folate cycle, metabolism, hemostasis, neurohumoral status were studied in 106 patients (age 69.7±10.1 years) with DM2 and hypertension with and without CHF.

Results. In patients with DM2 without CHF, the frequency of polymorphisms of these genes is comparable to the population. There are *MTHFR: 677 C>T*, *MTR: A2756G*, *ITGB3: T1565C*, *PAI-1: -675 5G>4G*, *NOS3: -786 T>C*, *PPARG: C1431T* was found in patients with DM2 and CHF, a statistically significant increase in the frequency of gene polymorphisms was found, compared with patients with DM2 without CHF.

Conclusion. The identified polymorphisms in patients with type 2 diabetes and CHF with preserved LV ejection fraction are associated with such phenotypic manifestations as: a tendency to thrombophilia, realized through a violation of homocysteine, vascular tone and trophism, immune response, as well as the oxidation of free fatty acids and the activation of the inflammation process.

Keywords: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, ejection fraction, genetic polymorphisms

For citation: Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Khalimov YuSh, Konyaev VV. Difference of genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus with absence or presence of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):693–697. DOI:10.26442/20751753.2023.10.202308

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Свёклина Татьяна Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: Sveklinats@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049

✉ **Tatiana S. Sveklina** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: Sveklinats@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН и СН соответственно) является конечным исходом любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Более неблагоприятная с точки зрения прогноза – ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ). Однако последние исследования показали, что ХСН с сохраненной или нормальной ФВ имеет не менее важное значение для прогноза и качества жизни пациентов [1]. Чаще всего она выявляется у пожилых женщин с коморбидной патологией, включая сахарный диабет (СД). Показано, что СД 2 типа (СД 2) и ХСН протекают сочетанно у 40% пациентов. Тем не менее причина коморбидности ХСН и СД 2 часто неясна. Факторы риска ХСН у пациентов с СД 2 – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ), непосредственно влияющие на миокард. В то же время симптомы СД 2 часто маскируются и неузнаваемы у пациентов с ХСН, что повышает риск возникновения неблагоприятных событий в 2–4 раза [2]. Связь данных заболеваний подтверждают достижения в области фармакологии, показавшие, что лечение диабета, особенно ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, приводит к снижению госпитализаций по поводу ХСН. Плохой гликемический контроль, пожилой возраст, ретинопатия, нефропатия, продолжительность СД 2 и гипертензия увеличивали риск развития ХСН. Предыдущие наблюдательные исследования не выявили причинно-следственной связи между СД 2 и ХСН. Именно поэтому поиск маркеров развития и прогрессирования ХСН у больных СД 2, включая полиморфизмы генов, являющиеся прочным фундаментом научных и клинических исследований, – актуальная клиническая задача.

Цель исследования – выявить генетические полиморфизмы у пациентов с СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ.

Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов (средний возраст $69,7 \pm 10,1$ года). Набирались пациенты с гипертонической болезнью (ГБ), СД 2 и одышкой как одним из ранних симптомов ХСН, но без признаков нарушения гемодинамики. Для выявления пациентов с СН с сохраненной ФВ всем пациентам выполнена эхокардиография для определения ФВ и наличия диастолической дисфункции. Пациентам, у которых отсутствовала последняя, выполнен диастолический стресс-тест. Кроме того, у всех больных определен N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В окончательный анализ включали пациентов с нормальной ФВ, диастоли-

ческой дисфункцией или положительным диастолическим стресс-тестом и NT-proBNP выше 125 пг/мл. В исследование не включали пациентов с коронарной болезнью, включая перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), клапанной патологией, кардиомиопатиями, болезнями накопления, онкологическими, инфекционными, легочными заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. В итоге пациенты разделены на 2 группы: пациенты с ГБ, СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ (54 лица) и пациенты с ГБ, СД 2, но без ХСН – контрольная группа (52 лица). Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

В работе изучали полиморфизмы генов (ОНП, SNP) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и проводили сравнительный анализ данных пациентов. Кроме того, частоту встречаемости аллелей риска в генах лиц контрольной группы сравнивали с частотой этого показателя у лиц европейской популяции по данным литературы [3]. Полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием тромбофилии и АГ, выявляли с применением наборов фирм «ДНК-технология» (Россия); полиморфизмы генов, связанные с нарушениями углеводного и липидного обменов и ассоциированные с ССЗ, определяли с помощью наборов фирмы «Литех» (Россия). ДНК выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя, чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре Nanodrop2000C (ThermoScientific, США), амплификацию ДНК осуществляли в амплификаторе «ДТ-прайм 5» («ДНК-технология», Россия).

Исследованы полиморфизмы следующих 50 генов: *MTHFR*: C677T; *MTHFR*: A1298C; *MTR*: A2756G; *MTRR*: A66G; *VKORC1*: G-1639A; *CYP2C9*: A1075C; *CYP2C9*: C430T; *CYP4F2*: C1347T; *F13*: G103T; *ITGB3*: T1565C; *F2*: G20210A; *PAI-1*: 5G-6754G; *FGB*: G-455A; *F5*: G1691A; *F7*: G10976A; *ITGA2*: C807T; *ADD1*: G1378T; *AGT*: C521T; *AGT*: T704C; *AGTR1*: A1166C; *AGTR2*: G1675A; *GNB*: C825T; *CYP11B2*: C-344T; *NOS3*: T-786C; *NOS3*: G894T; *ACE*: I/D; *APOE*: *Leu28Pro*; *APOC3*: C3238G; *PON1*: *Gln192Arg*; *LPL*: *Ser447Ter*; *LIPC*: G-250A; *PPARGC1A*: *Gly482Ser*; *PPARGC1B*: *Ala203Pro*; *PPARG2*: C34G; *PPARG*: C1431T; *PPARG*: C681G; *PPARG*: T2821C; *PPARG*: A2819G; *PPARG*: A2823G; *PPARG*: C34G; *CYP2C19*: G681A; *CYP3A4*: A6986G; *CYP3A5*: 6986 G>A; *FTO*: A23525T; *APOA1*: G75A; *FABP2*: *Ala54Thr*; *LEPR*: *Arg223Gln*; *DRB2*: C>G; *ADRB2*: A>G; *ADRB3*: T>C. В статье представлен только по тем полиморфизмам генов, у которых выявлялись статистически значимые различия между исследуемыми группами.

Шустов Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., проф. первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-9075-8274

Колубаева Светлана Николаевна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. отд. медико-биологических исследований НИИ ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2441-9394

Кучмин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2888-9625

Козлов Вадим Авенирович – д-р биол. наук, канд. мед. наук, проф. каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». ORCID: 0000-0001-7488-1240

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Коняев Владислав Вячеславович – студент 6-го курса ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Sergei B. Shustov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-9075-8274

Svetlana N. Kolyubaeva – D. Sci. (Biol.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-2441-9394

Alexei N. Kuchmin – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-2888-9625

Vadim A. Kozlov – D. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Med.), I.N. Ulyanov Chuvash State University. ORCID: 0000-0001-7488-1240

Yuri Sh. Khalimov – D. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Vladislav V. Konyayev – Student, Kirov Military Medical Academy

Таблица 1. Результаты исследования полиморфизмов генов у больных СД 2 с ХСН и без таковой

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:				ОШ* (ДИ)** р
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
<i>MTNFR: C677T</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	60,0	40,0	0,0	40,0	3,928 (1,461–10,614)
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	27,6	65,5	6,9	72,4	0,011
<i>MTR: A2756G</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	82,4	14,7	2,9	17,6	0,113 (0,034–0,375)
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	34,6	57,7	7,7	65,4	0,000
<i>ITGB3: T1565C</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	100,0	0,0	0,0	0,0	0,000
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	66,7	33,3	0,0	33,3	0,022***
<i>PAI-1: 5G-6754G</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	50,0	44,0	6,0	50,0	0,208 (0,069–0,633)
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	17,2	48,3	34,5	82,8	0,009
<i>NOS3: T-786C</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	100,0	0,0	0,0	0,0	0,000
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	26,7	13,3	60,0	73,3	0,001***
<i>PPARG: C1431T</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	60,0	20,0	20,0	40,0	9,000 (0,975–83,068)
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	14,3	14,3	71,4	85,7	0,022

Примечание: * – отношение шансов, ** – доверительный интервал, *** – данные нерепрезентативны.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью онлайн-калькуляторов Харди–Вайнберга для двух аллелей: <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>, точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Оценку отношения шансов осуществляли с помощью онлайн-калькулятора: <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

Следует заметить, что тема коморбидности ХСН и СД 2 в целом не исследована, поэтому для сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых полиморфизмов мы взяли те публикации, в которых представлены данные о генетическом статусе больных с патологическим паттерном, предполагающим наличие ХСН, даже если авторы не учитывали наличие ХСН в проводимом исследовании. Полученные данные частот исследуемых полиморфизмов представлены в табл. 1.

Гены фолатного цикла

Популяционная частота мутантного аллеля 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы *MTNFR: 677 C>T* (rs1801133) у больных СД 2, перенесших инсульт, составила 57% против 41% у пациентов с СД 2 без инсульта в анамнезе [4]. В другом исследовании связь между риском развития СД 2 и полиморфизмом rs1801133 в группах лиц африканских, европейских и азиатских этносов не установлена [5]. В нашем исследовании распределение генотипов СС, СТ, ТТ у больных СД 2 с ХСН (см. табл. 1) составило 27,6; 65,5 и 6,9% ($\chi^2=3,948$) соответственно и у лиц с СД 2 без ХСН – 60; 0 и 16,7% ($\chi^2=3,125$) соответственно, различия статистически значимы. Вместе с тем в исследовании [6] не выявлено существенных различий частот этого мутантного аллеля по сравнению с дикой формой, где частота аллеля и генотипа *MTNFR: 677 C>T* между пациентами с СД 2 с тромбозом глубоких вен и контролем составила 33,8 и 29,7% соответственно ($\chi^2=1,03$; $p=0,309$). У больных СД 2 без тромботических осложнений частота мутантного аллеля *677 C>T* составила 32% против 43,4% в контрольной группе [7]. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий вариантов rs1801133 (СС и СТ), возможно, что в выборке процент СС и СТ был выше, чем это представлено в процитированных публикациях.

Частота встречаемости полиморфизма гена 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансферазы *MTR: 2756 A>G* (rs1805087) без ассоциации с какой-либо патологией в популяции Восточной Сибири среди русских составила 25,7%, бурят – 13,2% [8]. В испанской популяции частота встречаемости полиморфизма rs1805087 AA, AG, GG составила 69,8; 24,5 и 5,7% соответственно [9]. Так, в исследовании аллели AA, AG, GG регистрировались с частотой 82,4; 14,7 и 2,9% ($\chi^2=1,411$) соответственно в группе пациентов с СД 2 без ХСН и с частотой 34,6; 57,7, 7,7% ($\chi^2=1,411$) соответственно – у больных СД 2 в сочетании с ХСН. Иначе говоря, у обследованных нами больных СД 2 без ХСН частота встречаемости этого полиморфизма сопоставима с частотой ее встречаемости у испанцев с АГ, тогда как у наших больных СД 2, сочетанным с ХСН, в 2,4 раза выше, чем у жителей Испании с АГ, и в 1,81 раза выше, чем у больных СД 2 без ХСН.

В группе обследованных лиц с СД 2 без ХСН полиморфизм гена интегрин $\beta 3$ *ITGB3: 1565 T>C* (rs5918) в варианте СС не наблюдался (табл. 1), в то время как в группе больных СД 2 с ХСН частота аллелей ТТ, ТС составила 66,7 и 33,3% ($\chi^2=0,600$) соответственно. Генетическая вариабельность по этому полиморфизму у больных СД 2: гомозиготность составляет 3,23% и гетерозиготность – 26,34% [10].

Как видим, полученный результат несколько выше, чем в процитированной публикации, но в целом сопоставим с данными, представленными в более ранних работах. Доверительный интервал не может быть вычислен, поскольку в группе обследованных больных СД 2 без ХСН полиморфизм СС не отмечался. По ранее опубликованным данным частота полиморфизма rs5918 у больных с ХСН составляет 36,5 и 63,5% в вариантах ТС и СС соответственно, а у относительно здоровых лиц он встречался только в варианте СС – 20% [11]. Как следует из табл. 1, у больных с СД 2 с ХСН дикый аллель гена *ITGB3* регистрировался, в то время как у больных без ХСН он отсутствовал. Других работ, в которых бы рассматривалась связь полиморфизма rs5918 с ХСН, в свободном доступе нами не обнаружено.

Полиморфизм гена *NOS3: -786 T>C* (rs2070744), гена эндотелиальной синтазы оксида азота) в группе больных СД 2 без ХСН не обнаружен. Тогда как в группе больных с СД 2 с ХСН он встречался в 13,3% в гетерозиготном и в 60,0% в гомозиготном ($\chi^2=2,917$) вариантах. У больных СД 2 с диабетической нефропатией и без таковой из Северной Индии, разделенных на 2 возрастные когорты 52 и 56 лет, распределение генотипов при исследовании частот rs2070744 было следующим: ТТ – 56,8/61,1% и 58,7/65,2%, ТС – 40,7/36,6% и 34,3/37,2%, СС – 2,5/2,3% и 4,0/2,7% [1-е чис-

ло дроби – больные СД 2 с диабетической нефропатией, 2-е число – больные СД 2 без диабетической нефропатии; 1-я дробь – когорта I (257 обследованных), 2-я – когорта II (187 обследованных)]; в контрольных группах: когорта I (315 человек) – ТТ – 69,8%; ТС – 28,6%; СС – 1,6%; когорта II (200 человек) – ТТ – 72,5%; ТС – 25,0%; СС – 2,5% [12]. Как и в предыдущем случае, доверительный интервал не может быть вычислен, поскольку в группе обследованных нами больных СД 2 без ХСН этот полиморфизм не встречался. У пациентов узбекской национальности частота полиморфизма rs2070744 в варианте ТС у больных с ХСН в зависимости от функционального класса составила в среднем 44,2% против 20% у относительно здоровых лиц. Частота распространенности аллеля СС равнялась 1,2%, тогда как у относительно здоровых лиц он не наблюдался [13]. Таким образом, по данным литературы есть существенные различия частоты распространенности этого полиморфизма у больных только с ХСН и у больных СД 2 в сочетании с ХСН, у которых он встречался чаще. Полиморфизм гена плазминогена *PAI-1*: -675 5G>4G (rs1799889) встречался у 48,3% гетерозигот и 34,5% гомозигот (4G) с СД 2 и ХСН ($\chi^2=0,001$) против 44,0 и 6,0% ($\chi^2=0,417$) гетеро- и гомозигот соответственно с СД 2 без ХСН. По данным других авторов, у больных СД 2 гетерозиготный вариант встречался в 12,0% случаев, гомозиготный – в 63,0%, в то время как в контрольной группе в 34,0 и 32,0% случаев соответственно. Авторы считают, что, несмотря на отсутствие значимых статистических различий частоты встречаемости полиморфизма rs1799889 между больными СД 2 и здоровыми лицами, обнаружена значимая корреляция между вариантами гена *PAI-1* и риском развития СД 2 [14]. Полученный результат в целом соответствует данным литературы. У больных с ХСН полиморфизм rs1799889 встречался у 50% гетерозигот и 29,2% гомозигот (4G) против 92% дикого варианта и 8% гетерозигот у относительно здоровых лиц [11]. Таким образом, нами в двух разных исследованиях получены близкие значения частоты встречаемости полиморфизма rs1799889 у больных с ХСН и без таковой.

Полиморфизм гена *PPARG*: C1431T (rs1801282) в вариантах СС, СN, ТТ у больных с СД 2 без ХСН обнаружен с частотой встречаемости в 60,0; 20,0 и 20,0% случаев соответственно, тогда как у больных с СД 2 и ХСН частота встречаемости составила в 14,3; 14,3 и 71,4% случаев, т.е. полиморфные варианты у пациентов с СД 2 и ХСН обнаруживали более чем в 3 раза чаще. Ранее выявлена связь полиморфизма rs1801282 с увеличением тяжести дислипидемии, уменьшением случаев гипергликемии и АГ. У больных с метаболическим синдромом показано, что частота гетерозигот полиморфизма rs1801282 в европейских популяциях составляет примерно 20%, а гомозигот – до 2% [15]. Несмотря на большое число публикаций о связи полиморфизма rs1801282 с метаболическим синдромом, ожирением и СД 2, данных о наличии ассоциации этого полиморфизма с ХСН в свободном доступе нами не найдено.

Обсуждение

Интерес представляют результаты, полученные при исследовании генов фолатного цикла, каскада реакций, контролируемого ферментами, которые в качестве коферментов используют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в этом процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Достигается это путем процесса превращения: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), когда метильная группа переносится на витамин B₁₂, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы (MTR). Мутации в

генах рассматриваемых ферментов, в особенности *MTHFR* 677 C>T, *MTR* 1298 A>G, приводят к снижению каталитической активности и оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, что подразумевает накопление гомоцистеина. Избыточное накопление гомоцистеина внутри клетки может нанести ей значительный вред (повреждение ДНК, нарушение деятельности клетки, вплоть до гибели). Гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое (повреждающее) действие на эндотелий артерий. Гомоцистеин активирует систему свертывания крови, агрегационную активность тромбоцитов, способствует повышению в крови содержания холестерина, повышает митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Однако нужно учитывать, что уровень гомоцистеина в плазме увеличивается с возрастом, а пациенты с ХСН с нескомпрометированной ФВ преимущественно относятся к старшей возрастной категории. Кроме того, концентрация гомоцистеина в крови часто коррелирует с такими факторами, как курение, диета, дисфункция почек [16]. В связи с чем крайне затруднительно определить независимое влияние гомоцистеина на формирование ССЗ. Тем не менее в более ранних работах, например, у пациентов с ИМ, уровень гомоцистеина выше референтных значений в 75% случаев, и более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили то, что гипергомоцистеинемия является новым независимым фактором риска развития ССЗ наряду с традиционными [17].

Важно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется с более высоким уровнем С-реактивного белка – маркера воспаления и повреждения эндотелия.

Полиморфизм генов *ITGB3* и *NOS3* часто ассоциирован с риском развития ИМ. Обусловлено это несколькими факторами, в частности влиянием на эндотелий сосудистой стенки. В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Соответственно полиморфизм гена *NOS3* обуславливает снижение синтеза и высвобождения NO, что может привести к дисфункции эндотелия и служить основой для развития коронарной болезни сердца [18]. Необходимо отметить, что у пациентов с СН чаще всего нарушена опосредованная NO периферическая вазодилатация, что связано со снижением экспрессии и активности *NOS3*. Помимо того, показано влияние *NOS3* на усиление ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у трансгенных мышей после ИМ. В прогрессировании поражения коронарных артерий важнейшую роль играют тромбоциты. Процесс агрегации тромбоцитов заканчивается конформационным изменением комплекса *GP1b/IIIa*. Субъединица *GP1IIa* кодируется геном *ITGB3*. У носителей аллеля 1565C полиморфизма *T1565C* (rs5918) данного гена регистрируется более высокая степень агрегации тромбоцитов, что лежит в основе предрасположенности к атеротромбозу [19]. С точки зрения ХСН с сохраненной ФВ, важную роль играют оба гена, учитывая, что в основе развития и прогрессирования ХСН лежит микрососудистое эндотелиальное воспаление, ремоделирование ЛЖ и в некоторых случаях – микротромбоз коронарных артерий.

Оба гена: *PAI-1* и *PPARG* – отличаются чувствительностью к различным метаболическим и гормональным факторам, ассоциированным с ожирением, включая СД 2. *PAI-1* также считается острым фазовым реагентом, который в значительной степени зависит от воспалительных цитокинов (например, интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли α , факторов роста (например, тканевой фактор роста β). Это подтверждает современную парадигму патогенеза ХСН с нескомпрометированной сократительной способностью ЛЖ у пациентов с АГ и СД 2, предполагающую участие системного низкоинтенсивного воспаления и нарушений основных видов обмена веществ [20].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ собственных и литературных данных позволяет прийти к заключению о том, что патогенез развития ХСН у пациентов с СД 2 связан с полиморфизмом некоторых генов фолатного цикла, генов – регуляторов состояния эндотелия и тонуса сосудов, а также β -окисления липидов. Полученный результат хорошо коррелирует с известными биохимическими механизмами формирования ХСН и СД 2. Это позволяет сделать следующие выводы.

1. Пациенты с ХСН с сохранной ФВ и СД 2 по сравнению с пациентами без СН имеют статистически значимые различия частот встречаемости полиморфизмов таких генов, как:
 - *MTHFR* – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза;
 - *MTR* – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансфераза;
 - *ITGB* – интегрин β 3;
 - *PAI-1* – ингибитор активатора плазминогена 1;
 - *NOS3* – эндотелиальная синтаза оксида азота;
 - *PPARG* – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом- γ .
2. Выявленные полиморфизмы у больных СД 2 и с ХСН с нескомпрометированной сократительной способностью ЛЖ связаны с такими фенотипическими проявлениями, как склонность к тромбофилии, реализуемая через нарушение обмена гомоцистеина, тонуса и тонуса сосудов, иммунного ответа, а также окисление свободных жирных кислот и активация процесса воспаления.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–72. DOI:10.1002/ejhf.1170
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–8. DOI:10.1001/jama.241.19.2035
3. Asić A, Salazar R, Storm N, et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2019;60(3):212–20. DOI:10.3325/cmj.2019.60.212
4. Hermans MP, Gala JL, Buysschaert M. The MTHFR CT polymorphism confers a high risk for stroke in both homozygous and heterozygous T allele carriers with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(5):529–36. DOI:10.1111/j.1464-5491.2006.01841.x
5. Zhong JH, Rodríguez AC, Yang NN, Li LQ. Methylentetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(9):e74521. DOI:10.1371/journal.pone.0074521
6. Jusić-Karić A, Terzić R, Jerkić Z, et al. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep vein thrombosis in the population of Bosnia and Herzegovina. *Balkan J Med Genet*. 2016;19(1):43–50. DOI:10.1515/bjmg-2016-0006
7. Settin A, El-Baz R, Ismael A, et al. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):838–43. DOI:10.1177/1470320313516172
8. Kahleová R, Palyzová D, Zvára K, et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):857–64. DOI:10.1016/s0895-7061(02)02984-9
9. Ruiz-Cosano J, Torres-Moreno D, Conesa-Zamora P. Influence of polymorphisms in ERCC5, XPA and MTR DNA repair and synthesis genes in B-cell lymphoma risk. A case-control study in Spanish population. *J BUON*. 2013;18(2):486–90. PMID: 23818366
10. Helmer P, Damm E, Schiekofer S, et al. β 3-integrin Leu33Pro gain of function variant does not modulate inflammatory activity in human derived macrophages in diabetes. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2661–5. DOI:10.7150/ijms.55648
11. Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., и др. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3(3):111 [Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Genetic markers of chronic heart disease insufficiency with a preserved ejection fraction. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;3(3):111 (In Russian)]. DOI:10.17513/spno.30769
12. Raina P, Sikka R, Gupta H, et al. Association of eNOS and MCP-1 genetic variants with type 2 diabetes and diabetic nephropathy susceptibility: A case-control and meta-analysis study. *Biochem Genet*. 2021;59(4):966–96. DOI:10.1007/s10528-021-10041-2
13. Abdullayeva ChA, Karimov KhYa, Kamilova UK, et al. The NOS3 T-786C (rs2070744) gene polymorphism in patients of Uzbek nationality with chronic heart failure. *International Journal of BioMedicine*. 2014;4(4)(Suppl 1):S12–4.
14. Bayramoğlu IA, Bayramoğlu G, Güler Hİ. The role of rs1799889 genetic variation in type 2 diabetes and diabetic nephropathy risk. *Erciyes Med J*. 2020;42(4):441–6. DOI:10.14744/etd.2020.04378
15. Курбанов Р.Д., Срождинова Н.З. Значение PRO12ALA полиморфизма гена PPAR γ при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Евразийский кардиологический журнал*. 2012;(2):47–54 [Kurbanov RD, Srojidinova NZ. Role of the PPAR γ PRO12ALA polymorphism in hypertension and metabolic syndrome. *Eurasian Heart Journal*. 2012;(2):47–54 (In Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2012-2-47-54
16. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: A mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):559–65. DOI:10.1080/14779072.2018.1497974
17. Мухина П.Н., Воробьева Н.А., Белякова И.В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда. *Экология человека*. 2012;19(10):54–60 [Mukhina PN, Vorobyova NA, Belyakova IV. Genetic polymorphism in the gene of methyltetrahydrofolate reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction. *Ekologiya Cheloveka*. 2012;19(10):54–60 (In Russian)]. DOI:10.17816/humeco17427
18. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
19. Galasso G, Santulli G, Piscione F, et al. The GPNIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:41. DOI:10.1186/1471-2261-10-41
20. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. DOI:10.1007/s11883-017-0660-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU