

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА



© Т.С. Свеклина^{1*}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², Е.В. Смирнова¹, А.В. Жарков³

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Половина всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют сохраненную фракцию выброса (ХСН-сФВ). Применение для лечения ХСН-сФВ препаратов, эффективных при сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса (ХСН-нФВ), снижает частоту госпитализации, но не влияет на частоту сердечно-сосудистой или общей смертности у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Поиск биомаркеров ХСН, направленный на определение различающихся патологических фенотипов ХСН, является актуальной научной проблемой.

ЦЕЛЬ. Изучить межгенные связи биомаркеров метаболических нарушений, повреждения миокарда и оценить их роль в развитии ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовали частоты полиморфизмов генов нарушения липидного, углеводного обменов у пациентов с ХСН-сФВ и СД2 (48 человека), ХСН-нФВ и СД2 (46) и пациентов с метаболическим синдромом (МС) без ХСН (68), средний возраст пациентов во всех группах 69,7 лет $\pm$ 5,3 лет. ДНК выделяли из венозной крови по методике фирмы производителя. Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Возможные связи исследуемых полиморфизмов с клиническими и лабораторными данными, а также ассоциации между клиническими и лабораторными исследованиями выявляли с помощью регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе контроля полиморфизмы генов *PPARG*, *APOC3* C3238G rs5128, *LIPC* -250 G>A rs2070895, *APOA1* G-75A rs670, *FABP2* Ala54Thr G>A rs1799883, *ADRB2* 5318 C>G rs1042714 наряду с созависимыми полиморфными генами *ADRB3*, *FTO*, *FABP2* образуют генную сеть, регулирующую плазменные концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), мочевой кислоты и суточного артериального давления (САД). У пациентов с ХСН-сФВ обнаружены следующие связи генных полиморфизмов с клиническими и/или лабораторными показателями: связь *PPARG* C1A Gly482Ser G>A rs8192678 с САД; *PPARG* T-2821C rs12497191 с уровнем HbA_{1c}; *FTO* A>T rs9939609 (ген α -кетоглутарат зависимой диоксигеназы) с объемом талии; *LEPR* A>G rs1137101 (ген рецептора лептина) с диастолическим артериальным давлением (ДАД). У пациентов с ХСН-нФВ обнаружена связь полиморфизмов: *LIPC* -250 G>A rs2070895 (ген липазы триглицеридов печени) с ДАД; *PPARG* C1A Gly482Ser G>A rs8192678 с ДАД; *FTO* A>T rs9939609 с объемом талии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Из результатов нашего исследования следует, что больные с СД2, имеющие ХСН с различной ФВ, значительно различаются между собой наличием полиморфных генов, склонных к сетевому взаимодействию. Наибольшее число таких взаимодействий наблюдается в группе ХСН-сФВ, что, очевидно, определяет более сложное, чем у больных с ХСН-нФВ, течение этого варианта ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; rs769452; rs5128; rs662; rs328; rs2070895; rs8192678; rs773267; rs1801282; rs3856806; rs1801282; rs12497191; rs1801282; rs9939609; rs670; rs1799883; rs1137101; rs1042714; rs1042713; rs4994.

METABOLIC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

© Tatiana S. Sveklina^{1*}, Sergey B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubayeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Elena V. Smirnova¹, Alexandr V. Zharkov³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Half of all patients with chronic heart failure (CHF) have preserved ejection fraction (CHF-nEF). The drug's use effective for treatment of CHF with reduced ejection fraction (CHF-nFV) reduces the hospitalization incidence but does not affect the cardiovascular incidence or overall mortality in patients with CHF-nFV. Finding differences between CSN-SFV and CSN-nFV biomarkers is a pressing scientific problem.

AIM: To study the metabolic disorders biomarkers intergenic relationships, myocardial damage, and to evaluate their role in the CHF development in patients with DM2.



MATERIALS AND METHODS: We studied the lipid and carbohydrate metabolism disorder genes polymorphisms frequencies in patients with CHF-CFV and DM2 (48 patients), CHF-NFV and DM2 (46) and patients with metabolic syndrome (MS) without CHF (68), mean age of patients was $69,7 \pm 5,3$ yo. DNA was isolated from venous blood according to the manufacturer's methodology. Gene polymorphisms were determined by real time PCR. The studied polymorphisms correlations with clinical and laboratory data and associations between clinical and laboratory tests were identified by regression analysis.

RESULTS: In the control group, PPARG, APOC3 C3238G rs5128, LIPC -250 G>A rs2070895, APOA1 G-75A rs670, FABP2 Ala-54Thr G>A rs1799883, ADRB2 5318 C>G rs1042714 genes polymorphisms, along with co-dependent ADRB3, FTO, FABP2 genes polymorphic form a gene network regulating plasma concentrations of LDL, uric acid and CAD. Gene polymorphisms have been found to be associated with clinical and/or laboratory parameters in patients with CHF-CFV: PPARGC1AGly482Ser G>A rs8192678 with CAD; PPARGT-2821C rs12497191 with glycated hemoglobin level; FTO A>T rs9939609 (α -ketoglutarate dependent dioxygenase gene) with waist circumference; LEPR A>G rs1137101 (leptin receptor gene) with MAP. The following polymorphisms were found to be associated in patients with CHF-NFV: LIPC-250 G>A rs2070895 (liver triglyceride lipase gene) with MAP; PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678 with MAP; FTO A>T rs9939609 with waist volume.

CONCLUSIONS: From the study results, it is evident that patients with DM2 having CHF with different PV differ significantly among themselves by the presence of polymorphic genes prone to network interactions. The greatest number of such interactions is observed in the group of CHF-sFV, which determines a more complex course of this variant of CHF than in patients with CHF-nFV.

KEYWORDS: congestive heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; rs769452; rs5128; rs662; rs328; rs2070895; rs8192678; rs773267; rs1801282; rs3856806; rs1801282; rs12497191; rs1801282; rs9939609; rs670; rs1799883; rs1137101; rs1042714; rs1042713; rs4994.

ОБОСНОВАНИЕ

Половина всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют нескомпрометированную или сохраненную фракцию выброса (ХСН-сФВ) [1]. Тем не менее она остается диагностической и терапевтической проблемой, учитывая, что прогноз такой же неблагоприятный, как и при ХСН с низкой фракцией выброса. Ранее в классификации придерживались кардиоцентрического подхода, основанного сугубо на определении фракции выброса (ФВ). Это была стартовая позиция, определяющая дальнейшую тактику обследования и лечения. Последние данные указывают на постепенный сдвиг в сторону определения фенотипов ХСН-сФВ и ответа на терапию. Применение для лечения ХСН-сФВ препаратов, эффективных при ХСН с уменьшенной ФВ (ХСН-нФВ), снижает частоту госпитализаций при ХСН-сФВ, но не влияет на частоту сердечно-сосудистой или общей смертности в этой когорте больных. Это демонстрирует важность классификации ХСН на основе фенотипов с точки зрения более целенаправленного подхода к лечению [2]. В отличие от пациентов с низкой ФВ, когда ремоделирование обусловлено гибелью кардиомиоцитов чаще всего вследствие ишемии, крупные исследования, тестирующие препараты, влияющие на нейрогуморальные механизмы, не смогли продемонстрировать влияние на риск и прогноз пациентов с ХСН-сФВ. Вероятнее всего, это связано с фенотипическим разнообразием больных с сохраненной ФВ. Один из самых частых и ярких патологических фенотипов наблюдается у больных с метаболическим синдромом (МС) и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти экстракардиальные заболевания стимулируют ремоделирование и последующую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) через системное воспаление и микрососудистую эндотелиальную дисфункцию [3, 4]. Диастолическая дисфункция ЛЖ развивается из-за инфильтрации макрофагами, приводящей к интерстициальному фиброзу, и изменения паракринной передачи сигналов к кардиомиоцитам,

которые гипертрофируются и становятся ригидными вследствие низкого содержания оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [5].

Таким образом, поиск биомаркеров ХСН, направленный на определение критически различающихся патологических фенотипов ХСН, является актуальной научной проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить межгенные связи биомаркеров метаболических нарушений, повреждения миокарда и оценить их роль в развитии ХСН у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данные о больных были получены на базах Городского диабетологического центра №2, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Кировской клинической межрайонной больницы. Все лабораторно-инструментальные исследования проводились в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Время исследования. Сбор данных осуществлялся с 01.12.2019 по 10.09.2022 гг. Анализ проводился с 01.10.2022 по 12.02.2023 гг. на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Изучаемые популяции

Критерии включения в исследование: в исследование включали больных с диагнозом:

- «ХСН I-II функционального класса», установленным в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [6] и соответствующим критериям NYHA;
- МС, установленным в соответствии с критериями ВНОК от 2009 г. [7];
- СД2, установленным на основании клинических рекомендаций по СД2 у взрослых от 2019 г. [8].

У всех пациентов наблюдались ожирение 1–2 степени, артериальная гипертензия (АГ), в группе ХСН-нФВ у пациентов имелась ишемическая болезнь сердца. Больные получали базисную терапию имеющихся заболеваний (включая ХСН) согласно действующим рекомендациям (антигипертензивная, сахароснижающая, гиполипидемическая, в группе пациентов с ХСН-нФВ также диуретическая, антитромботическая терапия).

Критерии исключения: в исследование не включали пациентов с инфекционными и онкологическими заболеваниями, фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом, клапанной патологией, кардиомиопатиями, болезнями накопления, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, синдромом обструктивного ночного апноэ, анемией, болезнями почек, а также с заболеваниями, требующими оказания хирургической помощи.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Больных подбирали по мере поступления или обращения в учреждения (Городской диабетологический центр №2, кафедра пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Кировская межрайонная клиническая больница).

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Методы

В исследование включено 162 пациента, из них: 68 человек с признаками МС, но без ХСН, 48 человек с ХСН-сФВ и 46 — с ХСН-нФВ, находившихся на лечении в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Кировской межрайонной клинической больнице и наблюдавшихся в Городском диабетологическом центре №2 в период с 2019 по 2022 гг. Средний возраст больных составил 69,7 лет $\pm$ 5,3 лет. Они были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, длительности заболеваний. Исследование осуществляли в трех группах. Контрольная группа включала больных с МС без ХСН. Вторая группа состояла из больных СД2 и ХСН-сФВ, третья представлена пациентами с СД2 и ХСН-нФВ.

Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ), биохимическое исследование крови, в том числе: уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты. Также у всех пациентов был определен мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP), выполнена эхокардиография, тест с нагрузкой, кардиореспираторное мониторирование и генетический анализ. NTproBNP, эхокардиография и нагрузочный тест проводились с целью исключения или подтверждения ХСН, кардиореспираторное мониторирование проводили для исключения синдрома обструктивного апноэ во сне. Диагноз ХСН подтверждали значением NTproBNP выше 125 пг/мл

и изменениями эхокардиографических данных (снижение ФВ для пациентов с низкой ФВ и нормальная ФВ в сочетании с наличием диастолической дисфункции или положительного диастолического стресс-теста для пациентов с сохраненной ХСН). Пациенты с промежуточной ФВ в анализ не включались. Генетический анализ включал исследование полиморфизма следующих генов: *APOE Leu28Pro rs769452*, *APOC3 C3238G rs5128*, *PON1, Gln192Arg A>G rs662*, *LPL Ser447Ter C>G rs328*, *LIPC -250G>A rs2070895*, *PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678*, *PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267*, *PPARG2 Pro12AlaC34Grs1801282*, *PPARG C1431Trs3856806*, *PPARG Pro12AlaC-681Grs1801282*, *PPARGT-2821Crs12497191*, *PPARGA-2819Grs*, *PPARGA-2823Grs*, *PPARGPro12AlaC34Grs1801282*, *FTOA>Trs9939609*, *APOA1 G>A rs670*, *FABP2 G>A rs1799883*, *LEPRA>Grs1137101*, *ADRB2 C>G rs1042714*, *ADRB2 Arg16Gly 46A>Grs1042713*, *ADRB3 190T>Crs4994*. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли согласно методике фирмы-производителя (Литех и ДНК-технология, Россия), чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре *Nanodrop2000C* (*Thermoscientific*, США). Для определения генотипов и аллелей полиморфных локусов использовали метод ПЦР в режиме реального времени (*Real-time PCR*) на амплификаторе ДТ-прайм 5. Частоту встречаемости аллелей риска в генах лиц контрольной группы сравнивали с частотой встречаемости этого показателя у лиц европейской популяции по данным литературы, как это было применено в публикации A. Ašić и соавт. [9].

Статистический анализ

Клинические и лабораторные данные обработаны методами вариативной статистики. После проверки массива данных на соответствие распределению Стюдента с помощью вычисления коэффициентов вариации, асимметрии и эксцесса было установлено, что распределение отличается от нормального. Поэтому различия групп устанавливали с помощью критерия χ^2 . Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя, m — стандартная ошибка средней.

Возможные связи исследуемых полиморфизмов с клиническими и лабораторными данными, а также между результатами клинических и лабораторных исследований выявляли с помощью регрессионного анализа. В качестве зависимого предиктора выбирали кодифицированные данные о наличии полиморфных аллелей у обследуемых. При этом гомозиготам по дикому аллелю присваивали ранг «1», гетерозиготам с полиморфным аллелем — ранг «2», а гомозиготам, носителям полиморфных аллелей, — «3». Соответственно, при анализе данных с помощью линейной регрессии наиболее сильные связи выявляются между теми генными полиморфизмами, частоты аллелей которых в каждой ранговой когорте близки или аутентичны. Это позволяет построить регрессионную линию с минимальным разбросом данных в ранговых когортах. Аналогично, величины параметров клинических или лабораторных данных должны иметь тенденцию к монотонному увеличению или уменьшению от ранга «1» до ранга «3». Примененный прием позволяет выявить как паттерны полиморфизмов, встречающиеся примерно с одинаковой частотой, так и оценить силу связи по величине фактора F .

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные обследуемых пациентов

Переменные	Контрольная группа, n=68		ХСН-сФВ, n=48		ХСН-нФВ, n=46		Значения p=		
	<i>M±m</i>	КВ	<i>M±m</i>	КВ	<i>M±m</i>	КВ	1 к 2	1 к 3	2 к 3
	1		2		3				
Объем талии (см)	89,6±5,9	6,9	96,7±8,4	8,7	103,0±9,2	8,9	0,000	0,000	0,000
САД (мм рт.ст.)	126,0±8,0	7,2	136,0±9,0	7	133,0±10,0	8,0	0,000	0,000	0,018
ДАД (мм рт.ст.)	71,0±5,0	6,7	78,0±7,0	8	77,0±6,0	8,0	0,179	0,361	0,760
Общий холестерин (ммоль/л)	5,0±0,8	16,5	5,4±1,4	26,3	4,0±0,6	15,6	0,991	1,000	0,123
ЛПНП (ммоль/л)	2,8±0,7	23,5	2,7±0,9	32,7	1,6±0,5	29,6	1,000	0,050	0,008
ЛПОНП (ммоль/л)	0,6±0,2	30,7	1,0±0,5	56,0	0,6±0,2	29,9	1,000	1,000	0,560
Триглицериды (ммоль/л)	0,9±0,1	16,1	2,1±0,7	35,9	1,4±0,6	41,6	0,000	0,000	0,024
ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,2	19,4	1,3±0,2	17,6	1,0±0,2	22,1	1,000	1,000	1,000
Мочевая кислота (мкмоль/л)	299,4±55,2	18,4	433,1±75,2	17,4	358,4±40,7	11,4	0,000	0,000	0,000
Глюкоза (ммоль/л)	6,0±0,5	11,0	7,2±1,4	19,8	6,5±1,0	15,2	0,217	0,860	0,967
HbA _{1c} (%)	6,3±0,3	5,9	7,2±0,9	13,1	7,0±0,7	10,7	0,996	0,999	1,000
NTproBNP (пг/мл)	82,0±18,0	21,8	156,0±36,0	23,2	200,0±92,0	46,1	0,000	0,000	1,000

Примечание: КВ — коэффициент вариации (%); коэффициенты вариации более 25% выделены курсивом; жирным шрифтом выделены статистически значимые значения p.

Здесь и далее: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ВМедА им. С.М. Кирова, выписка из протокола №271 от 22.11.2022 г. Все пациенты перед проведением любых процедур подписывали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные дескриптивного анализа клинических и лабораторных данных представлены в табл. 1. При оценке вариабельности численных рядов исследуемых показателей установлено, что контрольная группа в целом однородна, поскольку коэффициенты вариации всех исследуемых показателей менее 25%, кроме показателей ЛПОНП. В группах пациентов с ХСН-сФВ и ХСН-нФВ показатели липидного обмена неоднородны. Наиболее высока неоднородность концентраций ЛПОНП у больных ХСН-сФВ (КВ=56,0%) и триглицеридов у больных ХСН-нФВ (41,6%).

Установлено, что объем талии в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ был статистически значимо выше, чем в группе контроля (на 14,4 и 21,8% соответственно), а в группе ХСН-нФВ — выше, чем в группе ХСН-сФВ на 6,5%. Несмотря на то, что на момент исследования систолическое артериальное давление (САД) у обследуемых находилось в пределах физиологического референтного интервала, у пациентов групп ХСН-сФВ и ХСН-нФВ оно было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, на 17,0 и 14,7%. В среднем диастолическое артериаль-

ное давление (ДАД) у обследуемых больных было также выше на 9,9 и 8,5% соответственно, чем в контрольной группе, но различия статистически не значимы.

У пациентов группы ХСН-нФВ плазменная концентрация ЛПНП в среднем оказалась на 42,9% ниже, чем в группе контроля, тогда как в группе ХСН-сФВ она аутентична данным контрольной группы. Плазменные концентрации триглицеридов у пациентов группы ХСН-сФВ были в 2,3 раза выше, а в группе ХСН-нФВ в 1,6 раза выше, чем в группе контроля. В обеих группах обследуемых пациентов оказались статистически значимо более высокими средние показатели плазменной концентрации мочевой кислоты — в 1,5 и 1,2 раза (ХСН-сФВ и ХСН-нФВ, соответственно) и в 1,2 раза больше в группе ХСН-сФВ, чем в ХСН-нФВ.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий показателей концентрации глюкозы в крови и уровня HbA_{1c}, эти показатели все же были выше в группах с ХСН, чем в контрольной группе, и выходят за пределы физиологического референтного интервала.

Концентрация NTproBNP в крови у обследованных контрольной группы находилась в пределах возрастной нормы (табл. 1), тогда как в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ этот показатель в 1,9 и 2,44 раза был выше, чем в контрольной, если в группе контроля и в группе ХСН-сФВ коэффициент вариации этого показателя менее 25%, то вариативность концентрации NTproBNP в плазме крови у больных группы ХСН-нФВ высокая.

В результате проведения регрессионного анализа с зависимым предиктором «Группа» (R²=0,8151, F=89,136) оказались связаны «PPARG T-2821C rs12497191» (p=0,0003), «APOA1 G>A rs670» (p=0,0000), «ADRB3 190 T>C» rs4994

($p=0,0018$), «Общий холестерин» ($p=0,0015$), «ЛПНП» ($p=0,0000$), «Объем талии» ($p=0,0000$), «Глюкоза» ($p=0,0059$), «HbA_{1c}» ($p=0,0001$). Ранее было установлено, что все три генных полиморфизма ассоциированы с изменением углеводного и/или липидного обмена [10, 11, 12]. Неудивительно, что в регрессионную модель, кроме них, попали перечисленные выше независимые предикторы. Тем не менее, регрессионный анализ не позволяет выяснить, какая именно из групп или какие пары приводят к полученному результату. Поэтому нами дополнительно был проведен регрессионный анализ внутри групп.

Результаты регрессионного анализа внутри групп показаны в таблицах 2–4. Оказалось, что в группе контроля большая часть независимых предикторов генных полиморфизмов созависимы. Особенно наглядно это видно на примере генов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом — *PPARG*, а также полиморфизмов *APOC3 C3238G rs5128*, *LIPC -250 G>A rs2070895*, *APOA1 G-75A rs670*, *FABP2 Ala54Thr G>A rs1799883*, *ADRB2 5318C>G rs1042714*. Полученный результат позволяет предположить, что эта группа полиморфных генов наряду с созависимыми генами *ADRB3*, *FTO*, *FABP2* образует генную сеть, регулирующую плазменные концентрации ЛПОНП (регрессионные коэффициенты b во всех случаях отрицательные), мочевой кислоты и САД (регрессионные коэффициенты b во всех случаях положительные). То есть появление этих полиморфизмов в геноме ведет к снижению плазменных концентраций ЛПОНП и увеличению концентраций мочевой кислоты и САД. Ожидаемо, зависимый предиктор полиморфизм *rs5128*, ассоциируемый с увеличением продукции триглицеридов [13], оказался связан с концентрацией триглицеридов плазмы крови (регрессионные коэффициенты b положительные). Кроме того, оказались связанными разные полиморфизмы гена β -адренорецептора, ведущие к увеличению плазменных концентраций липидов в крови. Таким образом,

допустимо сделать вывод, что полиморфные варианты этих генов меняют САД, плазменные концентрации триглицеридов и мочевой кислоты — в сторону увеличения, а ЛПОНП — в сторону уменьшения, тем самым создавая преморбидный фон, что прослеживается даже у относительно здоровых лиц.

При проведении регрессионного анализа в контрольной группе (табл. 2) обнаружено большое число созависимых полиморфизмов с нарушением липидного и/или углеводного обмена. Отмечено, что в этой группе практически нет связей с генными полиморфизмами и клиническими и/или лабораторными показателями. Связи обнаружены только у полиморфизмов:

- *PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678* (коактиватор 1 α гена рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- γ) с САД;
- *PPARGT-2821C rs12497191c* уровнем гликированного гемоглобина;
- *FTOA23525T A>T rs9939609* (ген, связанный с жировой массой и ожирением) с объемом талии;
- *LEPRArg223Gln A>Grs 1137101* (ген рецептора лептина) с ДАД.

Фактор F оказался наиболее высоким между генами β_2 -адренорецептора (*ADRB2*) и в семействе *PPARG*, а также *FABP2* с одной стороны, и геном β_3 -адренорецептора и ЛПОНП (регрессионные коэффициенты b отрицательные) с другой.

По-видимому, это свидетельствует о том, что для развития рассматриваемой патологии полиморфизмы, перечисленные в табл. 2, должны наследоваться вместе. Вероятно, они создают группы одновременно экспрессирующихся полиморфных генов, то есть образуют одну или несколько созависимых генных сетей, конечным результатом функционирования которых является формирование фенотипа коморбидной патологии — ХСН-сФВ, развивающаяся на фоне СД2.

Таблица 2. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными у пациентов контрольной группы

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
<i>APOC3 C3238G rs5128</i>	Триглицериды	0,0793	5,6847	0,0199
<i>PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678</i>	САД	0,0772	5,5276	0,0217
<i>FABP2 G>Ars1799883</i>	<i>ADRB3 T>C</i>	0,2305	10,8850	0,0007
	ЛПОНП			0,0007
<i>PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267</i>	<i>PPARG Pro12Ala C-681G</i>	0,2850	6,2607	0,0010
	<i>FTO A>T</i>			0,0025
	ЛПОНП			0,0218
	Мочевая кислота			0,0015
	САД			0,0183
<i>PPARG2 Pro12AlaC34Grs1801282</i>	<i>FABP2 G>A</i>	0,0495	4,4393	0,0390
<i>PPARG C1431T rs3856806</i>	<i>PPARG PRO12ALA C-681G</i>	0,1492	12,765	0,0007
<i>PPARG C-681G rs10865710</i>	<i>PPARG C1431T</i>	0,1492	12,756	0,0007
<i>PPARG T-2821C rs12497191</i>	<i>PPARGC1A Gly482Ser</i>	0,3522	13,142	0,0085
	<i>PPARG2 Pro12AlaC34G</i>			0,0147
	<i>PPARG Pro12Ala C-681G</i>			0,0000
<i>ADRB2 C>Grs1042714</i>	<i>ADRB2 A>G</i>	0,2071	17,457	0,0000

Проведенный регрессионный анализ данных больных с ХСН-сФВ позволил выявить неожиданно большое число связей в основном между генными полиморфизмами (табл. 3). Очевидно, это является доказательством того, что этот патологический фенотип формируется в результате одновременного наследования группы полиморфизмов. С другой стороны, полиморфизмы, ассоциируемые с нарушениями липидного и углеводного обмена, а также полиморфизмы генов β_2 адренорецепторов, которые регулируют сократительную способность миокарда и тонус периферических сосудов, образуют

несколько генных сетей, работающих на единый результат — формирование МС и СД2, а также развитие ХСН. У пациентов с ХСН-сФВ обнаружены следующие связи генных полиморфизмов с клиническими и/или лабораторными показателями:

- связь *PPARGC1AGly482SerG>Ars8192678* с САД оказалась устойчивым явлением, но в этой группе она входит в регрессионное уравнение с большим числом независимых полиморфных генных предикторов;
- *PPARGT-2821Crs12497191* с уровнем гликированного гемоглобина;

Таблица 3. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными в группе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения р=
APOC3 C3238G rs5128	PPARGC1A Gly482Ser	0,7021	16,824	0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0046
	PPARG C1431T			0,0116
	PPARG C-681G			0,0000
	APOA1 G>A			0,0000
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0005
LPL Ser447Ter C>G rs328	LIPC -250G>A	0,2795	7,0772	0,0344
	PPARG C-681G			0,0166
	ADRB2 C>G			0,0001
LIPC -250G>A rs2070895	LPL Ser447Ter C>G	0,4671	9,2391	0,0017
	PPARG C-681G			0,0048
	FTO A>T			0,0050
	LEPR A>G			0,0006
	ADRB2 C>G			0,0001
PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678	APOC3 C3238G rs5128	0,6887	13,998	0,0008
	LIPC -250G>A rs2070895			0,0049
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
	PPARG C1431T			0,0001
	PPARG T-2821C			0,0000
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0003
	САД			0,0249
PPARG2 Pro12AlaC34G rs1801282	APOC3 C3238G rs5128	0,5598	9,5374	0,0009
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0000
	PPARG T-2821C			0,0000
	FTO A>T			0,0027
	APOA1 G>A			0,0006
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0037
PPARG C1431T rs3856806	PPARGC1A Gly482Ser G>A	0,2302	8,0279	0,0047
	FABP2 G>A			0,0019
PPARG C-681Grs10865710	APOC3 C3238G	0,1747	10,948	0,0018

Окончание таблицы 3.

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
PPARG T-2821C rs12497191	PPARGC1A Gly482Ser G>A	0,3739	8,0174	0,0233
	FABP2 G>A			0,0407
	HbA _{1c}			0,0024
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
FTO A>T rs9939609	LIPC -250G>A rs2070895			0,0297
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0320
	Объем талии			0,0224
APOA1 G-75A G>A rs670	APOC3 C3238G rs5128	0,4531	8,7882	0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0397
	PPARG C-681G			0,0134
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0006
FABP2 G>A rs1799883	APOC3 C3238G rs5128	0,7659	22,962	0,0000
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
	PPARG C1431T			0,0000
	PPARG T-2821C			0,0000
	APOA1 G>A			0,0001
	ADRB2 C>G			0,0000
LEPRA>G rs1137101	LIPC -250G>A	0,2407	8,4509	0,0009
	ДАД			0,0230
ADRB2 C>G rs1042714	APOC3 C3238G	0,5496	7,3713	0,0057
	LPL Ser447Ter C>G			0,0002
	LIPC -250G>A			0,0089
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0097
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0095
	PPARG C-681G			0,0002
	FTO A>T			0,0105
	APOA1 G>A			0,0010
	FABP2 G>A			0,0073

- FTOA>Trs9939609 (ген α-кетоглутарат зависимой диоксигеназы) с объемом талии;
- LEPRA>Grs1137101 (ген рецептора лептина) с ДАД.

Наиболее высокие значения фактора *F* оказались при расчете связей между полиморфизмом гена белка, связывающего жирные кислоты, *FABP2 G>A* и группой полиморфных генов *PPARG*, *APOC3*, *APOA1* (гены аполипопротеинов) и *ADRB2*, а также между *APOC3 C3238G rs5128* и семейством полиморфных генов *PPARG* с генами *APOA1*, *FABP2*, *ADRB2*; *PPARGC1A Gly482Ser G>A* *Ars8192678* и семейством генов *PPARG*, а также *APOC3*, *LIPC*, *FABP2*, *ADRB2* (табл. 3). В остальных случаях величина фактора *F* заметно ниже, но выявленные связи остаются статистически значимыми.

Как и в предыдущем случае, в группе больных ХСН-нФВ следует говорить об обнаружении групп со-

зависимых генных полиморфизмов, ведущих к формированию исследуемого патологического фенотипа (табл. 4). Однако таковых гораздо меньше, чем в группе с нормальной ФВ. Аналогично в формировании регрессионных моделей участвовали только некоторые клинические параметры, а именно обнаружена связь полиморфизмов:

- *LIPC-250 G>A rs2070895* (ген липазы триглицеридов печени) с ДАД;
- *PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678* с ДАД;
- *FTOA>T rs9939609* с объемом талии.

Во всех остальных случаях выявляются межгенные связи, которые должны наследоваться вместе, для того чтобы изучаемый патологический фенотип сформировался.

Таблица 4. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными в группе хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
<i>LIPC -250G>A rs2070895</i>	<i>PPARGC1A Gly482Ser G>A</i>	0,2534	5,8653	0,0136
	<i>PPARG C-681G</i>			0,0028
	ДАД			0,0184
<i>PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678</i>	<i>APOC3 C3238G rs5128</i>	0,5946	11,513	0,0000
	<i>PON1 Gln192Arg A>G</i>			0,0299
	<i>LIPC -250G>A rs2070895</i>			0,0016
	<i>PPARG A-2819G</i>			0,0000
	<i>APOA1 G>A</i>			0,0012
	ДАД			0,0339
<i>PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267</i>	<i>PPARG A-2819G</i>	0,3363	23,799	0,0000
<i>PPARG2 Pro12AlaC34G rs1801282</i>	<i>PPARG C1431T</i>	0,4342	35,528	0,0000
<i>PPARG C1431Trs3856806</i>	<i>PPARG2 Pro12AlaC34G</i>	0,4342	35,528	0,0000
<i>PPARG C-681G rs10865710</i>	<i>LIPC -250G>A rs2070895</i>	0,2443	8,2733	0,0041
	<i>PPARG T-2821C</i>			0,0053
<i>PPARG T-2821C rs12497191</i>	<i>PPARGC1B Ala203Pro G>C</i>	0,2112	7,0229	0,0114
	<i>PPARG C-681G</i>			0,0028
<i>PPARG A-2819G</i>	<i>PPARGC1B Ala203Pro G>C</i>	0,3363	23,799	0,0000
<i>FTO A>Trs9939609</i>	<i>APOC3 C3238G rs5128</i>	0,2258	5,3748	0,0275
	<i>PPARG2 Pro12AlaC34G</i>			0,0215
	Объем талии			0,0061
<i>APOA1 G-75A G>A rs670</i>	<i>PPARG A-2819G</i>	0,2566	8,7680	0,0087
	<i>ADRB2 A>G</i>			0,0009
<i>ADRB2 Arg16Gly 46A>Grs1042713</i>	<i>APOA1 G>A</i>	0,1460	8,6899	0,0051
<i>ADRB3 Trp64Arg T190Crs4994</i>	<i>APOC3 C3238G rs5128</i>	0,1152	3,9303	0,0115
	<i>PPARG A-2819G</i>			0,0450

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечная недостаточность — осложнение с тяжелыми клиническими последствиями и плохо изученной патофизиологией [14]. Современные знания о связи генных полиморфизмов с патогенезом ряда заболеваний и появившиеся технологические возможности их поиска позволяют найти глубинные причины мультифакториальных заболеваний. Например, установлено, что в реализации фенотипа СД2 гены работают в результате ген-генных взаимодействий [15]. Выявление ген-генных взаимодействий привело к пониманию, что гены, ответственные за формирование фенотипических признаков, в том числе патологических, объединены в одновременно экспрессирующие группы и работают совместно с транскрибируемыми с них белками и регуляторными РНК. Это явление получило название генная сеть. Генная сеть — группа координированно функционирующих генов, обеспечивающих формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярного, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и т.д.).

Примененный рядом авторов метод анализа сети взвешенной коэкспрессии генов (WGCNA) основан

на выявлении попарных корреляций между переменными, где переменной является экспрессия конкретного гена, а набор переменных представляет собой матрицу экспрессии генов [16]. Методологически этот метод выявления генных сетей близок к использованной нами статистической технологии с кодифицированием вариантных аллелей и последующим регрессионным анализом матриц данных, содержащих в качестве переменных коды вариантных аллелей, клинические и некоторые лабораторные данные. Как следует из анализа данных таблиц 2–4, некоторые гены явно ведут себя как гены-концентраторы, то есть это гены, имеющие наибольшее число связей с другими генами и потому образующие некие кластеры. Исходя из логики регрессионного анализа, зависимый предиктор — образующий кластер ген — управляет независимыми предикторами, и в этом смысле его допустимо в первом приближении интерпретировать как ген-концентратор, а входящие в его кластер гены расценивать как гены, входящие в генную сеть.

В то же время даже поверхностный сопоставительный анализ выявленных нами ген-генных связей с известными фактами о белковых продуктах их экспрессии и об ассоциации этих генов с фенотипическими прояв-

лениями позволяет сделать вывод, что результат нашего анализа в целом соответствует устоявшимся научным представлениям о связи исследованных нами генных полиморфизмов с вызываемыми ими обменными нарушениями, ведущими к МС, СД2 и ХСН.

Результаты анализа генетических, клинических и лабораторных данных лиц из группы контроля, имевших признаки МС без ХСН, позволяют сделать вывод, что у части пациентов с МС, но без ХСН, встречаются полиморфные варианты исследованных генов с частотой, достаточной для выявления их связи с плазменными концентрациями ЛПОНП и мочевой кислоты, а также величиной артериального давления. Из этого следует, что у части этих пациентов наблюдается преморбидное состояние, предшествующее развитию ХСН. То, что риск развития ХСН у пациентов контрольной группы, имеющих некоторый набор полиморфных генов вероятен, следует из результата регрессионного анализа.

Если в контрольной группе выявлено только две группы связей, которые можно считать сетевым взаимодействием, а остальные связи попарны, то у больных с СД2 и ХСН таких связей гораздо больше. Из анализа собственных данных следует, что в группе ХСН-сФВ наибольшее число связей с другими генами наблюдается у полиморфизма генов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами — семейство *PPAR*, которые оказались генами-концентраторами и в контрольной группе. Ранее установлено, что продукты генов семейства *PPAR* представлены тремя изоформами: *PPAR-α*, *PPAR-β/δ* и *PPAR-γ*, представительство которых в органах различается. В сердце *PPAR-α* и *PPAR-β/δ* являются основными изоформами, а их полиморфные варианты нарушают метаболизм сердечной мышцы [17]. Продукты *PPAR* образуют гетеродимеры с рецептором 9-цисретиновой кислоты [18]. Предполагается, что 9-цисретиновая кислота у больных СД2 предупреждает развитие диабетической кардиомиопатии [19]. Продукты полиморфных генов семейства *PPAR* могут вступать в конкурентное взаимодействие с 9-цисретиновой кислотой за связывание с ее рецептором и, вытесняя ее из регуляторного пути, способствовать развитию ХСН.

В эксперименте на мышах обнаружено, что у особей с чрезмерной экспрессией *PPAR-β/δ* сердце не подвергается изменениям, тогда как у мышей с чрезмерной экспрессией *PPAR-α* наблюдаются воспалительные изменения миокарда [20]. У мышей с подавленной экспрессией изоформы *β/δ* (но не *α*) отмечено снижение биогенеза митохондрий, гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность [21].

В группе ХСН-нФВ гены семейства *PPAR*, как гены-концентраторы, также преобладали по числу взаи-

модействий над другими генами. Близким по результату образования связей в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ оказался полиморфный ген *FTOA>T rs9939609* (табл. 3 и 4). В отличие от группы ХСН-сФВ, у полиморфизма *ADRB2 C>Grs1042714* выявлена только попарная связь с полиморфным геном *APOC3 C3238G rs5128*. Также появилась связь полиморфизма гена β_3 -адренорецептора с полиморфизмами *APOC3 C3238G rs5128* и *PPARGA2819G*. Выраженная склонность к образованию сети (пять связей) выявлена только у полиморфизма *PPARGC1AGly482SerG>A rs8192678*.

Таким образом, из результатов нашего исследования следует, что больные с СД2 имеющие ХСН с различной ФВ значительно различаются между собой наличием полиморфных генов, склонных к сетевому взаимодействию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реализации определенных фенотипов ХСН необходим полиморфизм не одного конкретного гена, а целого комплекса связанных между собой генов, влияющих на обменные и другие процессы. В частности, для формирования ХСН-сФВ при МС и СД2 предположительно необходимы следующие межгенные полиморфизмы: между полиморфизмом гена белка, связывающего жирные кислоты, *FABP2 G>A* и группой полиморфных генов *PPARG*, *APOC3*, *APOA1* (гены аполипопротеинов) и *ADRB2*, а также между *APOC3 C3238G rs5128* и семейством полиморфных генов *PPARG* с генами *APOA1*, *FABP2*, *ADRB2*; *PPARGC1AGly482Ser G>A rs8192678* и семейством генов *PPARG*, а также *APOC3*, *LIPC*, *FABP2*, *ADRB2*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Свеклина Т.С. — отбор пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Шустов С.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Колюбаева С.Н. — экспериментальная работа, внесение в рукопись важных правок; Кучмин А.Н. — внесение в рукопись важных правок; Козлов В.А. — обработка и анализ материалов, написание текста; Смирнова Е.В. — внесение в рукопись важных правок; Жарков А.В. — вклад в получение данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
- Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022;108(17):1342-1350. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319605>
- Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. TIME-CHF investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1006-1014. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.414>
- Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312-314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>

6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН РКО РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т.58. — №65. — С. 815. [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical Recommendations OSSH RCO RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(65): 8-15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр) // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. — 2009. — Т.7. — №6. (Прил. 2). [Recommendations of VNOC experts on diagnostics and treatment of MS (2nd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;7 (6). (Appendix 2). (In Russ.)]
8. Сахарный диабет 2 типа (Клинические рекомендации). Российская организация эндокринологов. — 2019. — 228 с. [Цифровой ресурс] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf [Diabetes mellitus type 2 (Clinical Recommendations). Russian organization of endocrinologists. 2019. 228 p. [Digital] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (In Russ.)]
9. Aščić 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): 212–220. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.212>
10. Matsunaga T, Naito M, Yin G, et al. Associations between peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) polymorphisms and serum lipids: Two cross-sectional studies of community-dwelling adults. *Gene*. 2020;762:145019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145019>
11. Feng DW, Ma RL, Guo H, et al. Association of APOA1 gene polymorphisms (rs670, rs5069, and rs2070665) with dyslipidemia in the Kazakhs of Xinjiang. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: <https://doi.org/10.4238/gmr.15028094>
12. Zafar U, Khaliq S, Ali Z, Lone KP. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. *Chin J Physiol.* 2019;62(5):196–202. doi: https://doi.org/10.4103/CJPCJP_45_19
13. Surguchov AP, Page GP, Smith L, et al. Polymorphic markers in Apolipoprotein C-III gene flanking regions and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996, 16: 941–947
14. Vilella-Figuerola A, Gallinat A, Escate R, et al. Systems Biology in Chronic Heart Failure-Identification of Potential miRNA Regulators. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15226. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315226>
15. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж. и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR γ в развитии сахарного диабета 2-го типа в Кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа // *Проблемы эндокринологии*. 2018. — Т.64. — №4. — С. 216225. [Цифровой ресурс] [Isakova JT, Talaybekova ET, Zhyrgalbekova BJ, et al. Intergenic interactions and contribution of polymorphic loci of KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPAR γ genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: preliminary results of a case-control study using MDR analysis. *Endocrinology Issues*. 2018;64(4):216–225. [Digital] (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8344>
16. Zhang B, Horvath S. A general framework for weighted gene co-expression network analysis. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 2005;4:Article17. doi: <https://doi.org/10.2202/1544-6115.1128>
17. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews.* 1999;20(5):649–688. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>
18. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev.* 2003;24(1):78–90. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>
19. Pan J, Guleria RS, Zhu S, Baker KM. Molecular Mechanisms of Retinoid Receptors in Diabetes-Induced Cardiac Remodeling. *J Clin Med.* 2014;3(2):566–94. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm3020566>
20. Liu J, Wang P, Luo J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation in adult hearts facilitates mitochondrial function and cardiac performance under pressure-overload condition. *Hypertension.* 2011;57(2):223–230. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164590>
21. Liu J, Wang P, He L, et al. Cardiomyocyte-restricted deletion of PPARbeta/delta in PPARalpha-null mice causes impaired mitochondrial biogenesis and defense, but no further depression of myocardial fatty acid oxidation. *PPAR Research.* 2011;13. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/372854.372854>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Свеклина Татьяна Сергеевна**, к.м.н. [Tatiana S. Svekline, PhD]; адрес: Россия, 191124, Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63 [address: 63 Suvorovskiy av., 191124 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>; eLibrary SPIN: 3561-6503; e-mail: Sveklinats@mail.ru

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs5555@mail.ru

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н. [Svetlana N. Kolyubaeva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; e-mail: ksnwma@mail.ru

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>; eLibrary SPIN: 7787-1364; e-mail: kuchmin.63@mail.ru

Козлов Вадим Авенирович, д.б.н. [Vadim A. Kozlov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>; eLibrary SPIN: 1915-5416; e-mail: pooh12@yandex.ru

Смирнова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Smirnova, PhD]; eLibrary SPIN: 4266-7553; e-mail: tyfelka_85@mail.ru

Жарков Александр Вячеславович, к.м.н., ассистент [Alexandr V. Zharkov, PhD, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6649-0928>; e-mail: al.zharkov@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Смирнова Е.В., Жарков А.В. Метаболические биомаркеры у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 15–24. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13028>

TO CITE THIS ARTICLE:

Svekline TS, Shustov SB, Kolyubayeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Smirnova EV, Zharkov AV. Metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):15–24. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13028>