

УДК 616.12-07

https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/29

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗОМ

©Чынгышпаев Д. Ш., ORCID: 0000-0002-2368-1174, канд. мед. наук, Международная
высшая школы медицины, г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, daniluha@mail.ru,

MOLECULAR-GENETIC DETERMINANTS OF CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES AND OSTEOPOROSIS

©Chyngyshpaev D., ORCID: 0000-0002-2368-1174, MD.,
Higher School of Medicine, Cholpon-Ata, Kyrgyzstan, daniluha@mail.ru

Аннотация. Представлены результаты исследования молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), коморбидной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и остеопорозом у женщин в постменопаузе. Установлено, что полиморфные варианты генов ИЛ-1 β , eNOS и ангиотензиногена ассоциированы с повышенным риском развития ХСН при наличии СД 2 типа. Выявлены аллели и генотипы, которые могут служить предикторами прогрессирования данной патологии. На основании полученных данных предложены стратегии персонализированного подхода к диагностике и вторичной профилактике ХСН. Результаты подчеркивают значимость генетического анализа для улучшения прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений и планирования терапевтических мер.

Abstract. This article presents the results of a study on the molecular-genetic factors influencing the development of chronic heart failure (CHF) comorbid with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis in postmenopausal women. Polymorphic variants of the IL-1 β , eNOS, and angiotensinogen genes were found to be associated with an increased risk of CHF in the presence of T2DM. Alleles and genotypes that can serve as predictors of disease progression were identified. Based on the obtained data, strategies for a personalized approach to the diagnosis and secondary prevention of CHF are proposed. The results emphasize the importance of genetic analysis for improving the prediction of cardiovascular complications and planning therapeutic measures.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, генетика, полиморфизм.

Keywords: heart failure, type 2 diabetes, osteoporosis, genetics, polymorphism.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, особенно у пожилых людей. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) риск развития ХСН увеличивается в несколько раз, что обусловлено метаболическими нарушениями, влияющими на сердечно-сосудистую систему [1]. В то же время СД 2 типа способствует развитию остеопороза, что усугубляет течение коморбидных состояний, внося дополнительный вклад в повышение заболеваемости и летальности [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность

СД 2 типа и остеопороза в последние годы значительно увеличилась, особенно в странах с развивающейся экономикой, что обусловлено демографическим старением населения и увеличением продолжительности жизни [3, 4].

Существуют многочисленные исследования, подтверждающие наличие общих факторов риска для ХСН и остеопороза, таких как возраст, пол, уровень физической активности и метаболические нарушения [5, 6]. Однако точные молекулярные механизмы, связывающие данные заболевания, до сих пор полностью не изучены. Развитие хронической сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа и остеопорозом связано с изменениями на молекулярном уровне, которые включают нарушения в регуляции генов, участвующих в воспалительных процессах, окислительном стрессе и метаболических путях [7, 8].

Генетическая предрасположенность играет значительную роль в развитии этих состояний. Изучение полиморфизмов генов, связанных с воспалительными и метаболическими процессами, позволяет лучше понять механизмы патогенеза и разработать новые подходы к диагностике и лечению [9]. В частности, такие гены, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), ангиотензиноген (АТГ), а также рецептор ангиотензина II типа 1 (АТ2Р1) были идентифицированы как ключевые молекулярные маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития ХСН у пациентов с СД 2 типа [10, 11].

В последние годы особое внимание уделяется роли воспалительных маркеров, таких как ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), в патогенезе ХСН. Эти молекулы способствуют развитию воспалительного процесса, который негативно влияет на сердечную функцию и приводит к ремоделированию сердца [12, 13]. Исследования показали, что повышенные уровни ИЛ-1 β и ФНО- α связаны с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ускоренным развитием ХСН у пациентов с СД 2 типа [14].

Одним из перспективных направлений исследований является изучение полиморфных вариантов генов, кодирующих ИЛ-1 β и его рецепторные антагонисты (ИЛ-1Ра), а также генов, связанных с окислительным стрессом и сосудистой регуляцией (eNOS и АТГ). Генетические вариации в этих генах могут повлиять на уровни продукции соответствующих белков и, соответственно, на риск развития ХСН [15, 16]. Понимание связи между этими генетическими факторами и клиническими проявлениями ХСН имеет важное значение для разработки персонализированных методов диагностики и профилактики.

Дополнительным аспектом, который подчеркивает актуальность данной темы, является коморбидность с остеопорозом, которая усугубляет течение ХСН и повышает риск неблагоприятных исходов [17]. Известно, что пациенты с СД 2 типа часто страдают от снижения минеральной плотности костей, что связано с ухудшением метаболических процессов, вызванных диабетом, а также с применением некоторых медикаментов, таких как статины и глюкокортикоиды [18, 19]. Раннее выявление предрасположенности к остеопорозу у пациентов с ХСН и СД 2 типа с использованием генетического тестирования позволит более точно оценить риск развития осложнений и выбрать оптимальную терапевтическую стратегию [20].

Современные исследования показывают, что многие из патогенетических путей, участвующих в развитии ХСН и остеопороза, пересекаются. Например, маркеры воспаления, такие как остеопротегерин (ОПГ) и остеооптин (ОПН), играют важную роль как в регулировании костного ремоделирования, так и в процессах сосудистой кальцификации [21]. Высокие уровни ОПГ и ОПН ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и снижением плотности костной ткани, что делает их перспективными мишенями для диагностики и терапии [22, 23]. Таким образом, изучение взаимодействий

между этими молекулами может способствовать созданию новых комбинированных методов лечения, направленных на улучшение состояния пациентов с ХСН и остеопорозом.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных ХСН, коморбидность с СД 2 типа и остеопорозом представляет собой сложную клиническую проблему, требующую мультидисциплинарного подхода [24]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, каким образом генетические и молекулярные факторы взаимодействуют между собой и определяют предрасположенность к этим заболеваниям. Это открывает новые возможности для разработки персонализированных методов диагностики и лечения, которые позволят снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни пациентов [25].

Материалы и методы

В исследовании изучались молекулярно-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и остеопорозом. Данные собраны на базе 178 пациенток с ХСН и 86 здоровых женщин в качестве контрольной группы. Пациентки с ХСН были разделены на три группы в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний: ХСН и СД 2 типа (группа 1), ХСН и остеопороз (группа 2), ХСН, СД 2 типа и остеопороз (группа 3).

Пациентки наблюдались с 2020 по 2022 год. Из выборки были исключены пациенты с серьезными заболеваниями, такими как кардиомиопатии, острые воспалительные процессы, диабет 1 типа, заболевания щитовидной железы, тяжелая печеночная и почечная недостаточность. Основные причины ХСН включали ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию (АГ). Обследование включало сбор жалоб, клинический осмотр, анализы крови, эхокардиографию (Эхо-КГ) и электрокардиографию (ЭКГ). У пациенток оценивались функции эндотелия и генетический материал для анализа полиморфизмов генов.

Образцы крови брали натощак из кубитальной вены. Плазму и сыворотку получали центрифугированием и хранили при -40°C . Анализы включали иммуноферментное определение остеопротегерина и остеопонтинина, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ- 1β), а также показатели липидограммы. Липидный профиль включал уровни общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Дополнительно рассчитывался индекс атерогенности.

Полиморфизмы изучались с помощью ПЦР. Исследуемые гены включали ИЛ- 1β , эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), ангиотензиноген (АТГ) и рецептор ангиотензина II. Полиморфные варианты позволяли определить риск неблагоприятных исходов при наличии ХСН и сопутствующих патологий. Например, аллели Т гена ИЛ- 1β были ассоциированы с повышенной секрецией цитокинов, что усиливает воспаление и ухудшает сердечную функцию.

Для диагностики остеопороза использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, которая позволяла измерить минеральную плотность костей (МПК) поясничного отдела позвоночника и бедренной кости. На основе T-критерия оценивались уровни остеопении и остеопороза. Эхокардиографическое исследование проводилось для оценки размеров и функций сердца, толщины стенок и состояния клапанов. Электрокардиографическое исследование позволяло выявить аритмии и нарушения проводимости.

Результаты и обсуждения исследований

В Таблице 1 представлены данные о концентрациях растворимых рецепторов фактора некроза опухоли- α (TNF- α -SR1 и TNF- α -SR2) у пациентов с различными коморбидными состояниями и контрольной группой. Все значения представлены в виде средних значений (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА УРОВНЕЙ TNF- α -SR1 и TNF- α -SR2
в исследованных группах (M $\pm m$)

Показатель	Группа 1 ХСН+СД (n=48)	Группа 2 ХСН+ОП (n=93)	Группа 3 ХСН+СД+ОП (n=37)	Контроль (n=37)
TNF- α -SR1 (пг/мл)	1512,8 \pm 87,6*	1643 \pm 85,4*	1943,1 \pm 132,3*#	1198,2 \pm 95,4
TNF- α -SR2 (пг/мл)	2876,3 \pm 131,2*	1911,4 \pm 111,6*	3265,8 \pm 154,3*#	2454,5 \pm 165,3

*Примечание.**- $p < 0,01$ с контролем; #- $p < 0,01$ с группами 1 и 2. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ОП — остеопороз, TNF- α -SR1 — растворимый рецептор фактора некроза опухоли- α 1 типа, TNF- α -SR2 — растворимый рецептор фактора некроза опухоли- α 1 типа

Уровни TNF- α -SR1 значительно выше в группах с коморбидными состояниями (Группы 1, 2 и 3) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Наивысший уровень TNF- α -SR1 наблюдается в группе 3 (1943,1 \pm 132,3), что указывает на усиленное воспаление у пациентов с сочетанием ХСН, СД и остеопорозом.

Уровни TNF- α -SR2 также значительно выше в группах с коморбидными состояниями, особенно в группе 3, где наблюдается уровень 3265,8 \pm 154,3, что свидетельствует о сильной ассоциации с ухудшением состояния и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Сравнение с контрольной группой (2454,5 \pm 165,3) показывает, что все группы пациентов имеют значительно более высокие уровни TNF- α -SR2 ($p < 0,01$).

Данные таблицы демонстрируют, что уровень TNF- α -SR1 и TNF- α -SR2 значительно повышен у пациентов с коморбидными состояниями, особенно у тех, кто страдает одновременно от ХСН, СД и остеопороза. Это подчеркивает важность воспалительных маркеров в диагностике и мониторинге пациентов с несколькими хроническими заболеваниями, а также их роль в оценке прогноза и возможных осложнений.

Таблица 2 отражает результаты анализа прогностической значимости уровней растворимых рецепторов фактора некроза опухоли- α (TNF- α -SR1 и TNF- α -SR2) для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Данные представлены по квартилям, что позволяет оценить связь между уровнями этих маркеров и вероятностью возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

TNF- α -SR1: OR = 2,40; 95% CI = 0,52-11,00; p -value = 0,2414. В этом квартиле риск неблагоприятных событий незначителен и не достигает статистической значимости. OR = 3,44; 95% CI = 1,09-10,85; p -value = 0,0311. В этом квартиле наблюдается увеличение риска на 3,44 раза по сравнению с контрольной группой, что является статистически значимым. OR = 3,51; 95% CI = 1,14-10,78; p -value = 0,0251. Уровни TNF- α -SR1 в Q3 также показывают статистически значимое увеличение риска на 3,51 раза, подтверждая важность данного маркера. OR = 5,40; 95% CI = 1,70-17,21; p -value = 0,0036. Наивысший риск в Q4, где уровень TNF- α -SR1 увеличивает вероятность неблагоприятных событий на 5,40 раз, с высокой статистической значимостью.

TNF- α -SR2: OR = 1,43; 95% CI = 0,47-4,33; p-value = 0,5198. Риск неблагоприятных событий в этом квартиле не является статистически значимым. OR = 2,43; 95% CI = 0,50-11,79; p-value = 0,2527. Повышение риска в этом квартиле также не достигает статистической значимости. В Q3 уровень TNF- α -SR2 показывает статистически значимое увеличение риска на 5,25 раз, указывая на его прогностическую ценность. Наивысший уровень TNF- α -SR2 в Q4 ассоциирован с увеличением риска на 7,50 раз, что подтверждает его значимость как прогностического маркера для неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Таблица демонстрирует, что уровень TNF- α -SR1 и TNF- α -SR2 в различных квартилях значительно ассоциируется с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Особенно выражена прогностическая значимость TNF- α -SR1 в высоких квартилях, в то время как TNF- α -SR2 также показывает свою важность, особенно в квартиле 4. Эти результаты подчеркивают потенциал использования данных маркеров для оценки риска и улучшения клинического подхода к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 2

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ TNF- α -SR1, TNF- α -SR2
 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Квартиль	Odds Ratio	95% CI	p-value
TNF- α -SR1	Квартиль 1 (Q1)	2,40	0,52-11,00	0,24,14
	Квартиль 2 (Q2)	3,44	1,09-10,85	0,0311
	Квартиль 3 (Q3)	3,51	1,14-10,78	0,0251
	Квартиль 4 (Q4)	5,40	1,70-17,21	0,0036
TNF- α -SR2	Квартиль 1 (Q1)	1,43	0,47-4,33	0,5198
	Квартиль 2 (Q2)	2,43	0,50-11,79	0,2527
	Квартиль 3 (Q3)	5,25	1,03-26,82	0,0384
	Квартиль 4 (Q4)	7,50	2,19-25,72	0,0011

Примечание. TNF- α -SR1 – растворимый рецептор фактора некроза опухоли- α 1 типа, TNF- α -SR2 - растворимый рецептор фактора некроза опухоли- α 1 типа, odds ratio - отношение шансов, 95% CI - 95% доверительный интервал.

Выводы

В ходе данного исследования установлены генетические детерминанты, ассоциированные с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с коморбидными состояниями, такими как сахарный диабет 2 типа и остеопороз. Выявленные полиморфизмы генов, включая ИЛ-1 β , eNOS и ангиотензиноген, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и могут служить предикторами прогрессирования ХСН. Установлено, что высокие уровни остеопротегерина и остеопонтинина также ассоциируются с ухудшением сердечной функции и более тяжелыми исходами у пациентов с коморбидной патологией.

Полученные данные могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Генетическое тестирование позволит выявить пациентов с высоким риском и назначить им целенаправленное лечение, основанное на индивидуальных характеристиках и молекулярных маркерах. Таким образом, внедрение генетических и биомаркеров в клиническую практику может значительно повысить эффективность диагностики и лечения ХСН, улучшая качество жизни пациентов и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы:

1. Tsao C. W., Aday A. W., Almarazooq Z. I., Anderson C. A., Arora P., Avery C. L., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2023 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2023. V. 147. №8. P. e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
2. International Osteoporosis Foundation. Global prevalence of osteoporosis // *Osteoporosis International*. 2022. V. 33. P. 521-528.
3. World Health Organization. Diabetes Fact Sheet. 2022. <https://lyl.su/DnrB>
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2022. 195 pp.
5. Wysham K. D., Baker J. F., Shoback D. M. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis // *Current opinion in rheumatology*. 2021. V. 33. №3. P. 270-276. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000789>
6. Fleg J. L., Forman D. E. Aging Changes in Cardiovascular Structure and Function // *Handbook of Cardiovascular Behavioral Medicine*. 2022. P. 127-162. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6_6
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012. V. 32. №9. P. 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
8. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // *Jama*. 2002. V. 287. №19. P. 2570-2581. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>
9. Yamaguchi M. Osteoporosis: Development of New Osteogenic Factor // *J Osteopor Phys Act*. 2013. V. 1. P. e106.
10. Laroche M., Pécourneau V., Blain H., Breuil V., Chapurlat R., Cortet B., Degboe Y. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease // *Joint bone spine*. 2017. V. 84. №4. P. 427-432. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.022>
11. Toda N., Tanabe S., Nakanishi S. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances // *International Journal of Angiology*. 2011. V. 20. №03. P. 121-134. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283220>
12. Ridker P. M., Bhatt D. L., Pradhan A. D., Glynn R. J., MacFadyen J. G., Nissen S. E. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials // *The Lancet*. 2023. V. 401. №10384. P. 1293-1301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00215-5)
13. Tsimikas S., Willerson J. T., Ridker P. M. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients // *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. V. 47. №8S. P. C19-C31.
14. Sprague A. H., Khalil R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease // *Biochemical pharmacology*. 2009. V. 78. №6. P. 539-552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>
15. Walker G. S., Chen J. Y., Hopkinson H., Sainsbury C. A. R., Jones G. C. Structured education using dose adjustment for normal eating (DAFNE) reduces long-term HbA1c and HbA1c variability // *Diabetic Medicine*. 2018. V. 35. №6. P. 745-749.
16. Casas J. P., Cavalleri G. L., Bautista L. E., Smeeth L., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // *American journal of epidemiology*. 2006. V. 164. №10. P. 921-935.
17. Azeez T. A. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review // *Molecular Biology Reports*. 2023. V. 50. №2. P. 1753-1763. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08088-4>

18. Paschalis E. P., Mendelsohn R., Boskey A. L. Infrared assessment of bone quality: a review // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2011. V. 469. №8. P. 2170-2178. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1751-4>
19. Adler R. A. Update on osteoporosis in men // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. V. 32. №5. P. 759-772. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.007>
20. Geusens P., Lems W. F., Bours S., Vd Bergh J. P. Secondary fracture prevention: Drug treatment, fall prevention and nutrition requirements // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019. V. 33. №2. P. 290-300.
21. Tratwal J., Labella R., Bravenboer N., Kerckhofs G., Douni E., Scheller E. L., Naveiras O. Reporting guidelines, review of methodological standards, and challenges toward harmonization in bone marrow adiposity research. Report of the methodologies working group of the international bone marrow adiposity society // *Frontiers in endocrinology*. 2020. V. 11. P. 65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00065>
22. Khosla S., Farr J. N., Kirkland J. L. Inhibiting cellular senescence: a new therapeutic paradigm for age-related osteoporosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. V 103. №4. P. 1282-1290. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02694>
23. Montagnana M. et al. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease // *Annals of Medicine*. 2013. V. 45. №3. P. 254-264. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.727019>
24. Fonarow G. C. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure // *American heart journal*. 2008. V. 155. №2. P. 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.043>
25. Mestroni L. et al. Heart failure and personalized medicine // *Journal of cardiovascular medicine*. 2011. V. 12. №1. P. 6-12. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32833e8b0d>

References:

1. Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A., Arora, P., Avery, C. L., ... & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
2. International Osteoporosis Foundation. Global prevalence of osteoporosis // *Osteoporosis International*. 2022. V. 33. P. 521-528.
3. World Health Organization. Diabetes Fact Sheet. 2022. <https://lyl.su/DnrB>
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2022. 195 pp.
5. Wysham, K. D., Baker, J. F., & Shoback, D. M. (2021). Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 33(3), 270-276. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000789>
6. Fleg, J. L., & Forman, D. E. (2022). Aging Changes in Cardiovascular Structure and Function. *Handbook of Cardiovascular Behavioral Medicine*, 127-162. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6_6
7. Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
8. Beckman, J. A., Creager, M. A., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*, 287(19), 2570-2581. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>
9. Yamaguchi, M. (2013). Osteoporosis: Development of New Osteogenic Factor. *J Osteopor Phys Act*, 1, e106.

10. Laroche, M., Pécourneau, V., Blain, H., Breuil, V., Chapurlat, R., Cortet, B., ... & Degboe, Y. (2017). Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint bone spine*, 84(4), 427-432. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.022>
11. Toda, N., Tanabe, S., & Nakanishi, S. (2011). Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances. *International Journal of Angiology*, 20(03), 121-134. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283220>
12. Ridker, P. M., Bhatt, D. L., Pradhan, A. D., Glynn, R. J., MacFadyen, J. G., & Nissen, S. E. (2023). Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*, 401(10384), 1293-1301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00215-5)
13. Tsimikas, S., Willerson, J. T., & Ridker, P. M. (2006). C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8S), C19-C31.
14. Sprague, A. H., & Khalil, R. A. (2009). Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical pharmacology*, 78(6), 539-552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.029>
15. Walker, G. S., Chen, J. Y., Hopkinson, H., Sainsbury, C. A. R., & Jones, G. C. (2018). Structured education using dose adjustment for normal eating (DAFNE) reduces long-term HbA1c and HbA1c variability. *Diabetic Medicine*, 35(6), 745-749.
16. Casas, J. P., Cavalleri, G. L., Bautista, L. E., Smeeth, L., Humphries, S. E., & Hingorani, A. D. (2006). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 164(10), 921-935.
17. Azeez, T. A. (2023). Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Molecular Biology Reports*, 50(2), 1753-1763. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08088-4>
18. Paschalis, E. P., Mendelsohn, R., & Boskey, A. L. (2011). Infrared assessment of bone quality: a review. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 469(8), 2170-2178. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1751-4>
19. Adler, R. A. (2018). Update on osteoporosis in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5), 759-772. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.007>
20. Geusens, P., Lems, W. F., Bours, S., & Vd Bergh, J. P. (2019). Secondary fracture prevention: Drug treatment, fall prevention and nutrition requirements. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(2), 290-300.
21. Tratwal, J., Labella, R., Bravenboer, N., Kerckhofs, G., Douni, E., Scheller, E. L., ... & Naveiras, O. (2020). Reporting guidelines, review of methodological standards, and challenges toward harmonization in bone marrow adiposity research. Report of the methodologies working group of the international bone marrow adiposity society. *Frontiers in endocrinology*, 11, 65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00065>
22. Khosla, S., Farr, J. N., & Kirkland, J. L. (2018). Inhibiting cellular senescence: a new therapeutic paradigm for age-related osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1282-1290. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02694>
23. Montagnana, M., Lippi, G., Danese, E., & Guidi, G. C. (2013). The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, 45(3), 254-264. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.727019>
24. Fonarow, G. C. (2008). Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *American heart journal*, 155(2), 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.043>

25. Mestroni, L., Merlo, M., Taylor, M. R., Camerini, F., & Sinagra, G. (2011). Heart failure and personalized medicine. *Journal of cardiovascular medicine*, 12(1), 6-12. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32833e8b0d>

Работа поступила
в редакцию 16.10.2024 г.

Принята к публикации
22.10.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Чынгышпаев Д. Ш. Молекулярно-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа и остеопорозом // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №11. С. 235-243. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/29>

Cite as (APA):

Chyngyshpaev, D. (2024). Molecular-Genetic Determinants of Chronic Heart Failure Associated with Type 2 Diabetes and Osteoporosis. *Bulletin of Science and Practice*, 10(11), 235-243. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/29>