

Получена: 05 Января 2023 / Принята: 04 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

УДК 616.379-008.64(048)

## **К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Ажар А. Дюсупова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Наталья Е. Глушкова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Татьяна М. Беляева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Раида И. Фаизова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

**Гульнар С. Святова<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Галина М. Березина<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Бауыржан К. Омаркулов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>

**Анастасия С. Джармухаметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>

**Венера Т. Ахметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>

**Айнагуль М. Досбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра общей врачебной практики, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Научно-исследовательский институт здоровья г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский Университет Караганды», Институт общественного здравоохранения и профессионального здоровья, г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Республиканская медико-генетическая консультация, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность.** Сахарный диабет (СД) с его тяжелыми последствиями остается важнейшей мировой проблемой, учитывая негативное влияние болезни на социум и экономику всех государств. В масштабе мира Международная федерация диабета (МДФ) свидетельствует о том, что по итогам 2021г. уже насчитывалось 537 млн. человек взрослого населения, страдающих этим недугом. Вызывает тревогу факт неуклонного роста диабета 2 типа (СД2) в детском и подростковом возрасте. В этой связи актуальным на сегодняшний день является исследование метаболических нарушений на ранних стадиях развития.

**Цель:** обзор литературы, посвященной патогенетическим и генетическим механизмам формирования СД2 и его осложнений на ранних этапах нарушений углеводного обмена.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 145 литературных источников, 91 из них включены в данный обзор, в том числе 68 на английском языке. Глубина поиска составила 16 лет (2006 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ начала 21 века, раскрывающих базовые вопросы патогенеза и генетических основ развития нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и при СД у представителей различных этнических групп. Такого рода исследования с больших охватом этносов в дальнейшем не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на этнически разнообразных группах; англо-и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 2006 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты:** Обзор источников показал, что понимание патогенетических и молекулярно-генетических механизмов развития СД2 может предупредить или отодвинуть во времени дебют СД2 и развитие связанных с ним осложнений, а также позволит проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

**Выводы:** Эффективная первичная профилактика СД — рациональный путь увеличения продолжительности жизни пациентов, улучшения качества их жизни и снижения социально-экономических затрат. Ввиду роста

количества метаболических нарушений среди подростков и взрослых СД2, а также сердечно-сосудистой патологии среди лиц молодого трудоспособного возраста, актуальны исследования по оценке факторов риска и разработка персонализированных программ их профилактики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, предиабет, патогенез, ожирение, полиморфизмы генов.

#### Abstract

### ON THE ISSUE OF PATHOGENETIC AND MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT AND ITS COMPLICATIONS IN THE EARLY STAGES OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS. REVIEW.

**Azhar A. Dyussupova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Natalia E. Glushkova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Tatiana M. Belyaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Oksana A. Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Raida I. Faizova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

**Gulnar S. Svyatova**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Galina M. Berezina**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Bauyrzhan K. Omarkulov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>

**Anastasia S. Dzhamukhametova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>

**Venera T. Akhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>

**Ainagul M. Dosbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey Medical University”, Department of General Medical Practice, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Health Research Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC “Karaganda Medical University”, Institute of Public Health and Occupational Health, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> JSC “Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology”, Republican Medical Genetic Consultation, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Diabetes mellitus (DM) with its severe consequences remains the most important global problem, taking into account the negative impact of the disease on society and the economy of all states. On the global scale the International Diabetes Federation (IDF) gives evidence that by the end of 2021 there were already 537 million adults suffering from this disease. The steady increase in type 2 diabetes (T2DM) in childhood and adolescence causes anxiety. In this regard, the study of metabolic disorders in the early stages of development is relevant today.

**Objective:** review of the literature on the pathogenetic and genetic mechanisms of the formation of DM2 and its complications in the early stages of carbohydrate metabolism disorders.

**The search strategy.** The search for scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), in electronic scientific resources (e-Library, CyberLeninka, medical websites of neighboring countries), which made it possible to identify about 145 literary sources, 91 of them have been included in this review, including 68 in English. The search depth was 16 years (2006 - 2022). This is due to the importance of the basic fundamental works of the early 21st century, which reveal the main issues of pathogenesis and the genetic basis for the development of carbohydrate metabolism disorders in the early stages and in diabetes in representatives of various ethnic groups. This kind of research with a large coverage of ethnic groups has not been carried out in the hereinafter future.

**Inclusion criteria:** results of modern research carried out taking into account all the requirements of evidence-based medicine; data from fundamental basic research conducted on ethnically diverse groups; English and Russian publications.

**Exclusion criteria:** “case report”; sources earlier than 2006 that non-compliant the requirements of evidence-based medicine; theses.

**Results:** The review of the sources showed that understanding the pathogenetic and molecular-genetic mechanisms of type 2 DM development can prevent or delay the onset of type 2 DM and the development of associated complications, as well as allow to conduct screening and identification of risk groups for a subsequent personalized approach to managing this group.

**Conclusions:** The effective primary prevention of DM is a rational way to increase the life expectancy of patients, improve their life quality and reduce socio-economic costs. Because of increase of the metabolic disorders number among adolescents and adults with type 2 diabetes, as well as cardiovascular pathology among people of young working age, studies on the assessment of risk factors and the development of personalized programs for their prevention are relevant.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, prediabetes, pathogenesis, obesity, genes polymorphisms.

Түйіндеме

**ҚАНТ ДИАБЕТИ 2 ТИПІНІҢ ДАМУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІНІҢ ДАМУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ КӨМІРСУ АЛМАСУЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ЕРТЕ САТЫЛАРЫНДАҒЫ АСҚЫНУЛАРЫ ТУРАЛЫ СҰРАҚА. ӘДЕБИ ШОЛУ.**

**Ажар А. Дюсупова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>  
**Наталья Е. Глушкова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>  
**Татьяна М. Беляева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>  
**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>  
**Раида И. Фаизова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>  
**Гульнар С. Святова**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>  
**Галина М. Березина**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>  
**Бауыржан К. Омаркулов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>  
**Анастасия С. Джармухаметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>  
**Венера Т. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>  
**Айнагуль М. Досбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей Медицина университеті», Жалпы дәрігерлік тәжірибе кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақстан ұлттық университеті, Денсаулық сақтау ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> КеАҚ «Қарағанды Медицина Университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау және кәсіби денсаулық институты, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> АҚ «Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы», Республикалық медициналық-генетикалық кеңес, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілік.** Қант диабеті (ҚД) өзінің ауыр салдарымен аурудың қоғам мен барлық мемлекеттердің экономикасына кері әсерін ескере отырып, ең маңызды жаһандық мәселе болып қала береді. Дүние жүзінде Халықаралық қант диабеті федерациясы (ХҚДФ) 2021 жылдың соңына қарай 537 миллион ересек адам осы аурудан зардап шегетінін куәландырады. Балалық және жасөспірімдік шақта 2 типті қант диабетінің (ҚД2) тұрақты өсуі алаңдатады. Осыған байланысты дамудың бастапқы кезеңдеріндегі метаболикалық бұзылыстарды зерттеу бүгінгі таңда өзекті болып табылады.

**Мақсаты:** ҚД2 түзілуінің патогенетикалық және генетикалық механизмдері және көмірсулар алмасуының бұзылыстарының бастапқы кезеңдеріндегі оның асқынулары туралы әдебиеттерге шолу жасау.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми жарияланымдарды іздестіру дәлелді медицина деректер қорында (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), электронды ғылыми ресурстарда (e-Library, CyberLeninka, көршілес елдердің медициналық сайттары) жүргізілді, бұл анықтауға мүмкіндік берді. 145-ке жуық әдеби дереккөз, оның 91-і осы шолуға енгізілген, оның ішінде 68-і ағылшын тілінде. Іздеу тереңдігі 16 жыл болды (2006 - 2022). Бұл 21 ғасырдың басындағы іргелі еңбектердің маңыздылығымен түсіндіріледі, олар әртүрлі этникалық топтардың өкілдерінде ерте кезеңдердегі және қант диабетіндегі көмірсулар алмасуының бұзылуының патогенезінің негізгі мәселелері мен генетикалық негіздерін ашады. Этникалық топтарды қамтитын мұндай зерттеулер болашақта жүргізілген жоқ.

**Қосылу критерийлері:** дәлелді медицинаның барлық талаптарын ескере отырып жүргізілген заманауи зерттеулердің нәтижелері; этникалық әртүрлі топтар бойынша жүргізілген іргелі зерттеулердің деректері; Ағылшын және орыс басылымдары.

**Қосылмау критерийлері:** «кейс-репорт»; дәлелді медицина талаптарына сәйкес келмейтін 2006 жылдан бұрынғы көздер; тезистер.

**Нәтижелері:** Дереккөздерді шолу ҚД2 дамуының патогенетикалық және молекулярлық-генетикалық механизмдерін түсіну ҚД2 дамуын ескертеді немесе онымен байланысты асқынулардың дамуын болдырмауға немесе кешіктіруге, сондай-ақ осы топты басқаруға кейіннен дербестендірілген тәсілдеме үшін, қауіп топтарын іріктеуге және сәйкестендіруге мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** ҚД-нің тиімді біріншілік алдын алу науқастардың өмір сүру ұзақтығын арттырудың, олардың өмір сүру сапасын жақсартудың және әлеуметтік-экономикалық шығындарды азайтудың ұтымды жолы болып табылады. Қант диабеті 2 типімен ауыратын жасөспірімдер мен ересектер арасында метаболикалық бұзылулардың, сондай-ақ жас еңбекке қабілетті жастағы адамдар арасында жүрек-қан тамырлары патологиясының өсуіне байланысты қауіп факторларын бағалау және олардың алдын алуда дербестендірілген бағдарламаларды әзірлеу бойынша зерттеулер өзекті болып табылады.

**Негізгі сөздер:** қант диабеті, инсулинге төзімділік, предиабет, патогенез, семіздік, гендік полиморфизм.

**Библиографическая ссылка:**

▪ Дюсупова А.А., Глушкова Н.Е., Беляева Т.М., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Святова Г.С., Березина Г.М., Омаркулов Б.К., Джармухаметова А.С., Ахметова В.Т., Досбаева А.М. К вопросу о патогенетических и молекулярно-генетических механизмах развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений на ранних этапах нарушения углеводного обмена. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

Dyussupova A.A., Glushkova N.E., Belyaeva T.M., Yurkovskaya O.A., Faizova R.I., Svyatova G.S., Berezina G.M., Omarkulov B.K., Dzarmukhametova A.S., Akhmetova V.T., Dosbayeva A.M. On the issue of pathogenetic and molecular-genetic mechanisms of the type 2 diabetes mellitus development and its complications in the early stages of carbohydrate metabolism disorders. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

Дюсупова А.А., Глушкова Н.Е., Беляева Т.М., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Святова Г.С., Березина Г.М., Омаркулов Б.К., Джармухаметова А.С., Ахметова В.Т., Досбаева А.М. Қант диабеті 2 типінің дамуының патогенетикалық және молекулалық-генетикалық механизмдерінің дамуы және оның көмірсу алмасуының бұзылуының ерте сатыларындағы асқынұлары туралы сұраққа. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

**Введение**

Сахарный диабет (СД) с его тяжелыми последствиями остается важнейшей мировой проблемой, учитывая негативное влияние болезни на социум и экономику всех государств, особенно с невысоким уровнем дохода. Уже в первом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016), посвященном СД, прозвучали тревожные цифры: в мире зарегистрировано 422 миллиона больных, преимущественно с СД 2 типа [79].

К сожалению, на конец 2021 года, это число достигло 537 млн. человек (International Diabetes Federation, IDF), что соответствует в мировом масштабе 10% взрослых в возрастной категории 20-79 лет. Помимо этого, IDF дает не менее утешительный прогноз на будущее, в частности, к 2030 году предполагается 643 млн. больных СД и к 2045 г. увеличение до 784 млн. страдающих этим недугом. [54,82]. С учетом выше сказанного, сложно делать какие-либо прогнозы относительно распространения этого заболевания, которое приобрело характер пандемии.

В период, когда планету охватила новая коронавирусная инфекция, СД выступил в роли одной из ведущих после сердечно-сосудистой патологии причин осложненного и с высокой вероятностью, в 2-3 раза выше, летального исхода течения COVID-19. Специалистами высказывается версия о взаимосвязи начала нарушений со стороны углеводного обмена с COVID-19 с последующим увеличением риска развития СД2 [9, 13, 40].

**Цель:** обзор литературы, посвященной патогенетическим и генетическим механизмам формирования СД2 и его осложнений на ранних этапах нарушений углеводного обмена.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций по представленной теме проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 145 литературных источников, 91 из них включены в данный обзор, в том числе 68 на английском языке. Глубина поиска составила 16 лет (2006 – 2022гг.). Это

связано с важностью основополагающих фундаментальных работ начала 21 века, раскрывающих базовые вопросы патогенеза и генетических основ развития нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и при СД у представителей различных этнических групп. Такого рода исследования с больших охватом этносов в дальнейшем не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на этнически разнообразных группах; англо-и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 2006 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты и обсуждение**

Заболееваемость СД в Казахстане за период 2018-2020 годы выросла на 12,1% (Национальный регистр МЗ РК «Сахарный диабет»).

К началу 2021 года число больных составило 382 тыс., в том числе с СД2 - 352 тыс., а количество инвалидов по СД достигло 20,5 тыс. (2,9%; 2020) [54,2].

На 1 июля 2022 года официальное число больных с диабетом в РК выросло до 439 327 человек, из них с СД2 - 412 549 человек, в том числе 343 случая у детей [18].

По данным национального проекта NOMAD при обследовании 14 948 человек возрастной группы 20-79 лет в четырёх областях Казахстана СД2 верифицирован у 8,2% (в том числе впервые выявлен у 6,1%), предиабет - у 38,2%.

Распространенность СД2 по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) составила в Алматинской области - 9,3%, Акмолинской области - 7,6%; Южно-Казахстанской области - 7,0%; и Карагандинской области - 8,3% [19].

Такие сведения заставляют задуматься над проблемой ранней диагностики нарушений углеводного обмена и необходимостью проведения при этом профилактических мер.

Известно утверждение о том, что взаимосвязь между ростом плода в утробе матери и ранним постнатальным воздействием окружающей среды

считалась ключевой для проявления диабета в более взрослом возрасте, так как ранняя адаптация к дефициту питания может привести к постоянному изменению физиологии энергетического обмена и к выраженным метаболическим нарушениям у взрослых (процесс называемый «метаболическим программированием») [68,30,70]. В последние десятилетия выявлена растущая распространенность СД2 у детей и подростков [75].

В этой связи одним из приоритетных вопросов клинической медицины является изучение метаболических нарушений на стадии предиабета, который предшествует развитию СД2 [7, 32].

В 2021 г. в мировом масштабе предиабет выявлен у 541 млн. взрослых (10,6% населения), с неблагоприятным прогнозом распространения среди 730 млн. человек к 2045 г. [54].

В российском эпидемиологическом исследовании NATION предиабет диагностирован у 19,3% (около 20,7 млн.) населения в возрастной категории 20–79 лет [6].

Одним из причинных фоновых факторов, предшествующих развитию СД2, является ожирение, при котором неизбежно присутствуют метаболические нарушения. В мире высоких технологий ожирение с сопровождающими его катастрофическими последствиями приобрело характер пандемии, оказывая негативное влияние на здравоохранение, социум и экономику всех стран.

Чаще всего ожирение связывают с высоким риском развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и СД2 (в основе половины случаев СД2 лежит повышенный индекс массы тела (ИМТ)). Трансформация предиабета в СД2 за 5 лет колеблется пределах от 20 до 65% [16]. Аналогия представлена и в более раннем исследовании, причем годовой коэффициент конверсии предиабета в диабет оценивается в 5–10% [67].

Что касается лиц подросткового возраста на фоне избыточного веса еще до развития предиабета, в период прогрессирующих изменений со стороны обмена углеводов уже могут наблюдаться нарушения функции  $\beta$ -клетки, что создает предпосылки для снижения толерантности к глюкозе. Однако ранние метаболические процессы, предшествующие НТГ и развитию СД2 у подростков, остаются недостаточно изученными. Закономерный итог развития болезни с характерным нарушением выработки инсулина и формированием инсулинорезистентности (ИР) - СД2 во взрослом периоде [10].

Литературные источники свидетельствуют о том, что причинным фактором формирования не только СД2, но и заболеваний ССС, начиная от нарушения функции эндотелия до манифестации недостаточности сердечной деятельности (СН), является предиабет.

Так в многоцентровом скрининговом исследовании РФ, посвященного изучению частоты встречаемости СД2 у лиц с заболеваниями сердца, установлено, что инсулиннезависимый диабет встречался в 8–14% случаев больных с заболеваниями ССС, предиабет - в 14,6–36,4% [22]. В процессе наблюдения продолжительностью 14 лет, в котором участвовало 11 057 человек без сахарного диабета, вероятность

формирования СН у больных с гликозилированным гемоглобином на уровне предиабета на 40% превышала возможность ее развития на фоне нормогликемии [66].

Но, несмотря на важность обозначенной проблемы, предупреждению СД клиницистами по-прежнему уделяется недостаточное внимание. Так, в научном проекте PARADIGM-FH установлено, что из 8274 больных с недостаточностью сердечной деятельности лишь у 35% исследуемых в истории заболевания указан СД. В рамках проекта СД2 впервые диагностирован у 13% больных, предиабет – у 25%. То есть клинические проявления метаболических нарушений в форме предиабета и СД2 не были своевременно обнаружены у 38% больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [59].

СД2 выступает в качестве общепризнанного фактора риска ССЗ. Следует отметить, что еще до клинической манифестации СД2 вследствие нарушений метаболизма глюкозы с развитием гиперинсулинемии и последующей ИР формируются макро- и микроангиопатии. Патогенетически поражение сосудов у лиц с ССЗ на фоне ИР характеризуется стабильным воспалительным прогрессированием ранней эндотелиальной дисфункции. Это закономерно вовлекает моноциты с последующим формированием пенных клеток и жировых полосок. С течением времени это приводит к образованию большого числа разных по размеру бляшек атеросклероза, которые на фоне системного воспаления нестабильны и могут разрываться, заканчиваясь обструктивным тромбозом. Особенностью таких бляшек у диабетиков является повышенный процент жира, и, в сравнении с недиабетиками, они характеризуются более выраженной степенью воспалительного процесса и высоким риском тромбоза [15].

Последнее утверждение нашло отражение в проекте, включившем 255 пациентов с диагнозом: острый коронарный синдром. После проведенной коронароангиографии установлено, что множественное поражение сосудов при диабете и предиабете встречалось статистически значимо чаще по сравнению с контролем. И нельзя не отметить тот факт, что существенной разницы в тяжести атеросклероза венечных сосудов при диабете и предшествующем ему состоянии не обнаружено [24]. Таким образом, предиабет выступает в роли неблагоприятного причинного фактора, инициирующего начало тяжелых, с осложнениями заболеваний, существенно снижающих качественный уровень жизни больного.

Во всем мире СД является ежегодной причиной около 5 млн. летальных исходов, что относит его к одной из самых тяжелых патологий на современном этапе [53]. Больные погибают от осложнений СД, в частности, ангиопатий, развивающихся значительно раньше верификации диагноза [20]. Положение усугубляется тем, что почти половина пациентов не подозревают о своем тяжелом недуге [53]. Есть сведения, что период от начального повышения глюкозы в крови и первых симптомов заболевания до верификации СД2 составляет 7-12 лет [20]. В это же время появляются первые признаки нарушения

функции эндотелия, запускающего процесс поражения сосудов, диабетических ангиопатий в том числе. То есть эндотелиальная дисфункция (ЭД) при СД формируется гораздо раньше появления клиники кардиоваскулярных заболеваний [20,22].

Есть предположение о том, что дисфункция эндотелия начинается с изменения секреции биологически активных факторов клетками эндотелия [20,74], которые обеспечивают тонус клеток сосудистой гладкой мускулатуры (ГМК), препятствуют адгезии к сосудистой стенке форменных элементов крови, участвуют в регуляции иммунновоспалительных процессов в стенке сосудов.

Под влиянием изменяющихся физико-химических и гуморальных факторов окружающей клетки эндотелия среды запускается продукция расширяющих сосуды эндотелиальных субстанций (оксида азота (NO), простаглицлина (PGI<sub>2</sub>), брадикинина и др.); сужающих сосуды веществ (эндотелина-1, ангиотензина II, тромбоксана A<sub>2</sub> и др.) [23]. К перечню заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия, относят артериальную гипертензию (АГ), коронарную болезнь сердца (КБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), заболевание периферических артерий, СД и хроническую болезнь почек (ХБП) [74, 65].

Однако роль эндотелиальной дисфункции при ранних обменных нарушениях - остаётся малоизученной и, конечно же, нуждается в глубоком исследовании.

Поэтому, в современных условиях оценка ЭД при наличии метаболических нарушений должна иметь комплексный и системный характер, базироваться на изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилаторных субстанций и др.

Исследования на животных показали, что белая жировая ткань (WAT) и в основном висцеральная, по-видимому, являются основным источником маркеров воспаления при СД2, но также и мишенью воспалительного процесса у людей с диабетом. Он продуцирует цитокины и некоторые другие биологически активные вещества, участвующие в воспалении, в частности, интерлейкины (IL): IL-1, IL-6, IL-10, лептин, фактор некроза опухолей-α (ФНО-альфа), адипонектин, моноцитарный хемоаттрактантный белок, ангиотензиноген и многие другие, в совокупности называемые адипокинами [81,29]. Дальнейшая инфильтрация жировой ткани макрофагами и иммунными клетками (В-клетками и Т-клетками) запускает локальное и системное хроническое воспаление слабой степени, вырабатывая больше цитокинов и хемокинов, которые служат патологической связью между ожирением, ИР и диабетом [69].

Увеличенное содержание маркеров воспаления и индикаторов острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), IL-6, ингибитор активатора плазминогена-1, сиаловую кислоту) доказывает ассоциацию воспаления с ожирением и СД2 [56]. Хроническая активация провоспалительных путей в клетках-мишенях действия инсулина может способствовать ожирению, ИР и связанным с ним метаболическим нарушениям, включая СД2 [64]. Выявление потенциальных путей, связывающих воспаление с диабетом, вызвало растущий интерес к борьбе с воспалением, чтобы

помочь предотвратить и контролировать диабет и связанные с ним состояния, а также к улучшению стратификации риска для диабета с использованием воспалительных биомаркеров в качестве потенциальных показателей.

Развитие СД2 сопровождается хроническим воспалением слабой степени с продукцией высоких уровней воспалительных белков. СРБ считается основным воспалительным маркером СД2, который продуцируется клетками печени, и его экспрессия регулируется IL-6 и ФНО-α, продуцируемыми адипоцитами [48].

Огромное количество когортных исследований, отметивших повышенные уровни СРБ у мужчин и женщин [21] установили, что СРБ является фактором риска развития СД2. Связь между СРБ и СД2 не зависит от ИР и ИМТ. Многие исследования выяснили роль СРБ в развитии СД2, сообщая, что даже после корректировки ИМТ связь между уровнем СРБ и частотой СД2 оставалась статистически значимой [22]. Более того, наблюдаемые гендерные различия демонстрируют превалирование риска развития диабета у женщин [37].

Хорошо известно, что СРБ является распространенным воспалительным биомаркером, который повышен в крови субъектов с тяжелым воспалением и заболеваниями, включая СД2 и ССЗ. Некоторые другие исследования также показали, что более высокие уровни СРБ положительно связаны с повышенным риском развития диабета [57]. Тем не менее, в сингапурском исследовании населения Китая, включающем 571 пациентов с СД2 и 571 контрольную группу уровень СРБ не был положительно связан с более высоким риском развития диабета. В популяционном когортном исследовании EPIC-Norfolk, включающем 293 случая диабета и 708 контролей связь между уровнем СРБ в сыворотке крови и встречающимся диабетом была незначительной после полной коррекции потенциальных факторов [85].

Установлено, что повышенный уровень СРБ индуцирует ИР с помощью возможных механизмов, которые включают стимулирование продукции тромбогенных агентов, активацию каскада комплемента, усиление экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и снижение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [50]. Кроме того, было обнаружено, что у женщин с АГ и без нее значительно более высокий уровень СРБ по сравнению с мужчинами. Не выявлено значимой связи между СРБ и СД2, наблюдаемой у мужчин без АГ [43].

Исследование *Hyemin Jeong* также свидетельствует о том, что СРБ в плазме крови положительно связан с повышенным риском развития диабета, дислипидемии и метаболического синдрома в общей популяции [52].

Одним из достаточно изученных многофункциональных провоспалительных цитокинов, который повышен в крови пациентов с СД2, выступает ФНО-α, обладающий ауто- и паракринным действием и продуцирующийся макрофагами, в основном, жировой ткани. Пристальное внимание исследователей уделяется уточнению места ФНО-α и патогенетическим механизмам его влияния на снижение восприимчивости

инсулина периферическими тканями (жировой и мышечной) [3,21,84].

С физиологической точки зрения ФНО- $\alpha$  регулирует иммунные процессы, является участником пролиферативных процессов и дифференцирования разного рода клеток, влияет на процесс запрограммированной клеточной гибели, способствует продукции ряда цитокинов [86].

ФНО-альфа является связующим звеном между ИР, ожирением и воспалением островков. Его производство в жировой ткани, по-видимому, способствует воспалению и гибели бета-клеток в панкреатических островках и вызывает дополнительную ИР в периферических тканях [84].

Избыточно секретируемые жировой тканью медиаторы воспаления (лептин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и адипоцитокينات при ожирении, подавляя активность фермента фосфоинозитол-3-киназы субстрата инсулинового рецептора, способствуют формированию ИР и самостоятельно влияют на ангио- и атерогенез [21].

Увеличенное содержание ФНО- $\alpha$  в крови при СД2, обусловленное их повышенной продукцией моноцитами-макрофагами, закономерно способствует развитию воспалительного процесса системного характера, ускоряющему формирование атеросклероза при этой патологии [11].

Таким образом, провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  играет немаловажную роль в возникновении системного воспаления, инсулинорезистентности, атеросклеротическом процессе при СД2. В этой связи, приоритетным остается изучение его клинической, диагностической и прогностической значимости на ранних стадиях нарушения углеводного обмена у лиц с избыточным и нормальным весом.

Одним из грозных осложнений СД, о котором следует упомянуть, является диабетическая нефропатия (ДНП). Ранним маркером не только ДНП, но и сосудистых заболеваний, у пациентов с диабетом, является наличие микроальбуминурии. Микроальбуминурия определяется как состояние, при котором альбумин выводится из организма (моча в течение 24 часов) со скоростью от 20 до 200 мкг / мин или от 30 до 300 мг / сутки.

Важно проводить скрининг микроальбуминурии в моче с использованием уровня альбумина в моче для прогнозирования развития и прогрессирования диабетической нефропатии [90].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 148350 случаев, описано влияние альбуминурии и низкой СКФ на риск сердечно-сосудистой, связанной с патологией почек, и общей смертности. При этом микро- и макроальбуминурия оказались значимыми факторами риска для всех трех исходов, а низкая СКФ и альбуминурия могут выступать в качестве независимых факторов риска [83].

Следовательно, микроальбуминурия может выступать ранним маркером поражения почек при диабете и поэтому актуальным является ее определение на ранних стадиях у лиц группы риска развития СД, состоянии предиабета, что позволит предупредить грозные осложнения со стороны почек при прогрессировании нарушения углеводного обмена.

Кроме указанных выше факторов риска и маркеров развития СД и его осложнений, большое внимание на современном этапе посвящено поиску генетических маркеров СД2, которые позволили бы проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

Формирование СД2 определяется индивидуальным геномом человека, содержащим гены, которые под влиянием тех или иных причин внешней среды нацелены провоцировать развитие заболевания с клиническими следствиями повышенного уровня глюкозы в крови [76]. Доказано, что отдельная популяция с привычным рационом питания и жизненным стилем отличается своим характерным набором генотипов и соотношением частот встречаемости разных аллелей и генотипов. Поэтому итоги генетических исследований относительно ассоциаций вариантов полиморфных локусов с мультифакторными патологиями, характерных для одной популяции, часто отличаются от результатов, полученных на иных этнических группах. С целью обнаружения генов-маркеров в группе риска по развитию СД2 каждая популяция должна изучаться отдельно. Помимо этого, в связи с тем, что в возникновении СД2 в совокупности участвует не один ген, при определении возможности развития СД2 нужно учитывать взаимодействия генов между собой (генетически гетерогенная патология).

В патогенетических механизмах формирования СД2 задействовано большое количество генов-кандидатов. Полигенная природа СД2 подтверждается обнаружением порядка 30 генов и их вариантов, лежащих в основе предрасположенности к этому заболеванию [71].

По направленному действию в основе генетической предрасположенности к СД лежат два вида генов: гены, отвечающие за формирование ИР в тканях на периферии, таких как печень, мышцы, и гены, оказывающие влияние на нарушение роста, пролиферации, развития и функции  $\beta$ -клеток.

Одним из ведущих генов, отвечающих за нарушение функции  $\beta$ -клеток является Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) ген, отвечающий за кодирование  $\beta$ -катенина ядра рецептора, активирующий Wnt-сигнальный путь, пептидам которого отводится основная функция в делении, дифференцировке клеток эмбриона в обычных условиях. Есть предположение, что общее число  $\beta$ -клеток взаимосвязано с конкретными вариантами TCF7L2 гена. Взаимосвязь этого гена и СД2 обнаружена в различных этносах Азии, Америки и Европы [33,58,45,49].

При изучении ассоциаций генов, предрасполагающих к развитию СД2, обнаружен полиморфизм гена TCF7L2 - rs7903146, отвечающий за активность, дифференцировку  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и их пролиферацию [91].

В целом сильную взаимосвязь с СД2 в гене TCF7L2 показали два одиночных нуклеотидных полиморфизма (rs12255372 и rs7903146) [45]. Последнее нашло подтверждение в исследованиях на многих этнических азиатских [33,51], афро-карибской, афро-американской [61] и европейских популяциях [34,36,77,78].

В дальнейшем взаимосвязь ряда полиморфных однонуклеотидных локусов (ОНП) TCF7L2 гена и СД2 подтвердилась многими исследованиями на различных этнических популяциях. Самую выраженную связь с СД2 продемонстрировали располагающиеся в интронах 3 и 4 ОНП rs7903146 и rs12255372 [51,87].

В процессе гипергликемических клэмпов исследовано сочетанное влияние на стимулированную 3 разными секретогогами продукцию инсулина 8 связанных с функцией β-клеток локусов, в том числе TCF7L2, характеризующих риск развития СД2. Установлена статистически значимая негативная корреляционная зависимость первой стадии экскреции инсулина с количеством аллелей риска, при отсутствии зависимости последней со второй стадией инсулиновой продукции. Из этого следует, что совокупность этих рискованных аллелей в основном регулирует стимулированную глюкозой экскрецию инсулина [49].

Установлена взаимосвязь полиморфизма rs7903146\*Т TCF7L2 гена с повышенной выработкой инсулина β-клетками поджелудочной железы, глюкозы печенью, действием стимулирующих секрецию инсулина гормонов ЖКТ и с вероятностью возникновения СД2 [63]. Активность переноса генетической информации с ДНК на РНК TCF7L2 гена в островках Лангерганса у гомозиготных носителей полиморфизма rs7903146\*Т преобладала по сравнению с представителями других генотипов в 5 раз. Есть предположение, что фактор переноса генетической информации, который кодирует ген TCF7L2, оказывает влияние на проявление активности гена проглюкагона и на образование в эндокринных L-клетках кишечника глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [62].

Взаимосвязь полиморфизмов rs12255372 и rs7903146 TCF7L2 гена с СД2 подтверждена также и в исследованиях на русской популяции населения г. Москвы, Новосибирской области и Республики Башкортостан [4,12]. Более того, сочетание генотипов предрасположенности полиморфизмов rs1801282 и rs7903146 соответственно PPARG2 и TCF7L2 генов обнаружено у 74,4% пациентов с СД2 в русском этносе Новосибирской области. При этом, в 56% случаев генотипы были связаны с нарушением функции β-клеток и ИР, у 42,2% пациентов - только с ИР и у 0,8% - с нарушением функции β-клеток. Кроме того, пациенты с СД2, обладатели генотипа Т/Т полиморфизма rs7903146 TCF7L2 гена, отличались меньшим ИМТ, в то время как у обладателей аллелей предрасположенности сочетания обоих генов обнаружен больший уровень глюкозы в крови натощак и после нагрузки [4].

Продуктом гена, отвечающего за восприимчивость инсулина периферическими тканями, оказывается рецептор из супер семейства ядерных (группа факторов переноса генетической информации), который активируется пролифератором пероксисом (PPARγ). В результате этой активации и соединения с ретиноидным рецептором X образуется гетеродимер, который взаимодействует с характерными генетическими последовательностями, кодирующими принимающие участие в метаболизме липидов и глюкозы белки [27,58].

Стимуляция PPARG2, который принимает участие в регуляции обмена жирных кислот, способствует

разделению функций адипоцитов, что ускоряет адипогенез. Установлено, что монозиготные по *Pro12Pro* носители характеризуются большими ИР, ожирением, а также повышенной в сравнении с обладателями маркера *A1A1A1a* (OR~1,14) на 20% вероятностью развития СД2. Встречаемость аллеля риска 12Pro колеблется в разных популяциях населения Европы в пределах 79–83%, Америки - 87–94%, Азии - 92–99%, а в русской популяции эта частота составила 85% [14,55,60,89].

Тем не менее в иных популяциях декларируемая раньше некоторыми исследовательскими группами взаимосвязь полиморфизма *Pro12A1a* PPARγ гена с СД2 не получила подтверждения, в частности, у жителей Китая [58] и Индии [72].

Взаимосвязь генов PPARγ, TCF7L2 с формированием СД изучалась и у кыргызов, что позволило выяснить роль локусов *IVS3C/T*, *Pro12A1a*, *Val109Asp* и *G2548A* соответствующих генов *TCF7L2*, *PPARγ*, оментина и лептина в клинической манифестации СД 2 типа в основном вследствие межгенных взаимоотношений, и связь полиморфизмов *Glu23Lys*, *G276T* генов *KCNJ11u* *ADIPOQ* с инсулиннезависимым СД [8].

Установлено, что у жителей Европы важным фактором вероятности развития инсулиннезависимого СД выступает аллель *IVS3-T* локуса *IVS3C/T* TCF7L2 гена [12, 35, 73], которая существенно отличается по распространенности у азиатов и европейцев: 5—15% у первых, в том числе у кыргызов – 11% [88], и 36— 46% - у вторых. У африканцев она достигает 50% [46].

При этом у азиатов в сравнении с европейской популяцией одиночный полиморфизм *IVS3C/T* TCF7L2 гена слабо или совсем не связан с СД 2 типа [26,47]. Скорее всего, это связано с неодинаковой распространенностью аллеля *IVS3-T* среди жителей Азии и Европы и этнической особенностью генетической структуры СД 2 типа и межгенных, а также генсредовых взаимоотношений генетической основы инсулиннезависимого СД в указанных этносах.

По данным исследователей были изучены полиморфизмы rs4607517, rs7566605 соответственно генов *GCK*, *INSIG2*, которые было доказано имеют ассоциации с СД2 и ожирением [31,38]. Исследование показало, что эти гены, ассоциированные с СД2 и ожирением в других этнических популяциях, также связаны с этими заболеваниями в казахской популяции. Были продемонстрированы значимые ассоциации полиморфизмов в генах *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирения [17].

Что касается казахской популяции, то были изучены варианты генов, которые продемонстрировали взаимосвязь с возникновением избыточного веса, АГ и СД по двум патогенным факторам мутаций *SIFT* и *PolyPhen2*.

Выделено семь полиморфизмов rs1801133, rs1058808, rs4684677, rs1799971, rs738409, rs6265, rs1801394 соответствующих *MTHFR*, *ERBB2*, *GHRL*, *OPRM1*, *PNPLA3*, *BDNF*, *MTRR* генов, мутантные формы 4х из которых наблюдались чаще всего: rs1058808- в 50% случаев, rs1799971 - в 21.2%, rs738409 - в 26.9% и rs1801394 - 21.2% [1].

Сихаева Н. С. в своей диссертационной работе по теме «Роль генетических факторов в развитии метаболических заболеваний в казахской популяции», которая была выполнена в рамках научного проекта (2013-2015 гг.), НТП (2014-2016 гг.), обнаружила статистически достоверные ассоциации между полиморфизмами генов SLC30A8, TSPAN8/LGR5, FABP2, и FTO и риском развития СД2 в казахской популяции. Были идентифицированы 12 потенциальных генов-кандидатов (MST1L, HLA-DRB5, PRRC2A, KIR2DS4, SERP170, ТЕКТ4, OR2T34, ANKMY2, KIAA1671, TMEM191C, PPP6R2, FRG1), которые могут быть вовлечены в развитие морбидного ожирения [17].

Анализ доступных литературных данных о молекулярно-генетических исследованиях в разных этнических группах свидетельствует о недостаточном изучении генов-кандидатов риска развития СД2 в казахской популяции. Соответствующая информация о молекулярно-генетических исследованиях у лиц казахской популяции населения РК касается, в основном, ожирения, метаболического синдрома, и лишь небольшая часть работ, в том числе выполняемых в настоящее время, посвящена изучению генов, ассоциированных с СД2. На сегодняшний день отсутствует сведения об изучении, например, генов PPARG (rs18012824) и TCF7L2 (rs7903146) в казахской популяции на начальном этапе развития нарушений обмена углеводов. Поэтому изучение роли данных генов в развитии СД2 в РК, диагностическая и прогностическая ценность которых дискутируется зарубежными учеными, является весьма актуальным.

Современный уровень развития генетики на молекулярном уровне позволил выделить порядка 100 генетических мутаций, определяющих предрасположенность к СД 2 типа, хотя остается еще много вопросов относительно путей их воздействия [42, 44].

В последнее время различные варианты клинического течения СД связывают с конкретными генотипами. Сегодня однозначно нельзя сказать, что формирование СД2 является результатом эффекта совокупности отдельных генетических мутаций либо способствующего или, напротив, препятствующего развитию данной патологии сложного сочетания генов. На данный момент эти вопросы требуют уточнения, так как их решение и выяснение молекулярных путей воздействия потенциально значимых генов позволит лучше разобраться в патофизиологических механизмах возникновения СД2 и выделить конкретные категории лиц с повышенной вероятностью его развития с целью оказания полного комплекса превентивных мер [5].

#### **Заключение.**

Следовательно, обзор литературных данных относительно вопросов патогенеза и особенностей развития СД2 с его осложнениями на молекулярно-генетическом уровне позволяет констатировать тот факт, что разработка алгоритма ранней диагностики, профилактики и лечения на этапе метаболических нарушений и предиабета является главным направлением превентивной медицины в отношении СД2 на современном этапе. Сохраняется достаточное количество вопросов, касающихся патогенетических основ нарушения функции  $\beta$ -клеток, измененного

гастроинтестинального ответа, роли центральной нервной системы, почек и др. систем организма в возникновении дефекта обмена углеводов на начальных стадиях развития. В то же время не вызывает сомнений, что понимание патогенетической сущности повышения уровня глюкозы в крови в начале, обратимость изменений, возникающих на этапе предиабета, способствуют предотвращению либо существенно более позднему началу манифестации СД2. Предупреждение развития СД и его тяжелых последствий - первоочередная задача современной клинической медицины, реализация которой позволит повысить качество и продолжительность жизни больных сахарным диабетом, а также снизить негативное влияние этой патологии на социум и экономику всех государств мира. Поэтому с учетом тревожной тенденции к увеличению встречаемости метаболических нарушений среди подростков и взрослых СД2, а также ССЗ среди лиц молодого трудоспособного возраста, высокую актуальность приобретают исследования, направленные на оценку факторов риска и разработка персонализированных программ их профилактики.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Вклад авторов:** Поскольку статья является обзорной, поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках научного гранта по теме ИРН АР14870019 «Разработка персонализированного подхода к ранней диагностике и профилактике предиабета у лиц казахской популяции с учетом клиничко-лабораторных, молекулярно-генетических особенностей его развития», за счет финансирования МОН РК.

#### **Литература:**

1. Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 30-42.
2. Алимханова К.Н., Жолдасбекова А.С., Исакова Н.Н., Сактапов А.К., Нургалиева Ж.Ж. Эпидемиологические проявления сахарного диабета в современном мире // Вестник КазНМУ. 2020. 3. С.386-389.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения/ А.С. Аметов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704 с.
4. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // Сахарный диабет. 2013. Т.16. №4. С. 17-22.

5. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2013. (4):11–16.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. 19(2):104–112.
7. Демидова Т.Ю., Кишкочич Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-67.
8. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR $\gamma$  в развитие 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. 216—225.
9. Каруу Б., Хаджадж С., Варни М. Фенотипические характеристики и прогноз стационарных больных с COVID-19 и диабетом: исследование КОРОНАДО // Diabetologia. 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
10. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. 2009. Т.88, №6. С.6–13.
11. Мирзоева Л.А., Никифоров Н.Г., Аладинский В.А., Недосугова Л.В., Собенин И.А. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО - $\alpha$  моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии 2014. 5:22-25с. doi: 10.14341/probl201460522-25.
12. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая практика. - 2014. №1. С.4-11.
13. Новикова Ю.Л., Семенова Т.Н., Пашков К.А., Коротков Д.Ю. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете // Молодой ученый, Международный научный журнал. 2022. 22(417). С. 567-570.
14. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа. - М; 2010. 24с.
15. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet\\_esc\\_2014.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet_esc_2014.pdf).
16. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный врач». Ассоциация клинических фармакологов. «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (национальные клинические рекомендации) СПб.; 2017. 164С.
17. Сихаева Н.С., Джармуханов Ж.М., Накыш А.Т., Смагулова С.К., Шаймерденов С.А., Байдурун С.А., Жолдыбаева Е.В., Раманкулов Е.М. Ассоциация полиморфизмов RS4607517 IRS7566605 с риском развития диабета 2 типа и ожирения в казахской популяции // Eurasian Journal of Applied Biotechnology. №1, March. 2017. ISSN: 2617-1139. eISSN: 2617-1147.
18. Султаналиева Р.Б., Рысбекова Г.С., Абылова Н.К., Мурзакаримова Л.К. Эпидемиология и бремя сахарного диабета в мире и Кыргызстане // Здоровоохранение Кыргызстана. 2022, №4, С.19-25. doi:10.51350/zdravkg2022.4.10.2.19.
19. Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина (Almaty), 2017. №6 (180), С.43-51.
20. Хрунун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Терентьев В.П., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. 15(5):59-63.
21. Черняева А.А., Кравчун Н.А. Активность фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени // Акушерство. Гинекология. Эндокринология, 2013. С. 103-117.
22. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. 19(1):24–29. DOI: 10.14341/DM7765.
23. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. 2008. Т.14, №4. Р. 315-319.
24. Açar B., Ozeke O., Karakurt M. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome // Angiology. 2019. 70(2):174–180. DOI:10.1177/0003319718772420.
25. Ahmed Mohamed Bahaeldin, Arig Aly Seif, Amira Ibrahim Hamed, Walaa Ahmed Yousry Kabiell Transcription Factor 7-Like-2 (TCF7L2) rs7903146 (C/T) Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus International Journal of Diabetes and Metabolism. 2020; V.26: 112 – 118. DOI:10.1159/000509756.
26. Alsmadi O., Al-Rubeaan K., Mohamed G., et al. Weak or no association of TCF7L2 variants with type 2 diabetes risk in an Arab population // BMC Med Genet. 2008. 9:72. doi: 10.1186/1471–2350—9—72.
27. Al-Naemi A.H., Ahmad A.J. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of PPAR - Gamma Gene Associated with T2DM in Iraqi People? Open Access Maced J Med Sci. 2018 Mar 14;6(3):447-455. doi: 10.3889/oamjms.2018.156.
28. Anjum N., Jehangir A., Liu Y. Two TCF7L2 variants associated with type 2 diabetes in the Han nationality residents of China // J Coll Physicians Surg Pak. 2018. 28(10):794–797.

29. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Coutinho P. et al. diponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue // *Diabetes*. 2015. №64. P. 2207–19.
30. Antosik K., Borowiec M. Genetic factors of diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016. 64(Suppl 1):157–60
31. Apalasy Y., Moy F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Genetic associations of the INSIG2 rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays // *Genetics and Molecular Research*. - 2014. - Vol. 13(3). - P. 4904-4910.
32. Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions // *BMJ* 2017;356:i6538.
33. Bodhini Dhanasekaran, Radha Venkatesan, Dhar Monalisa, Narayani Nagarajan, Mohan Viswanathan The rs12255372(G/T) and rs7903146 (C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians // *Metab. Clin Exp*. 2007; 56 (9):1174-78.
34. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global metaanalysis // *J Mol Med (Berl)*. 2007. 85(7):777-782. doi:10.1007/s00109—007—0203—4.
35. Cauchi St.J., Meyre David, Dina Christian et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2006. 55 (10), 2903-2908.
36. Chandak G.R., Janipalli C.S., Bhaskar S., et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population // *Diabetologia*. 2007. 50 (1), 63-67.
37. Choe W-S, Choi E-K, Han K-D, et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease with atrial fibrillation: a nationwide population-based study in Korea // *Diabetes Res Clin Pract*. 2019. 148. P.14–22.
38. DeMenna J., Puppala S., Chittoor G. et al. Association of Common Genetic Variants with Diabetes and Metabolic Syndrome Related Traits in the Arizona Insulin Resistance Registry: A Focus on Mexican American Families in the Southwest // *Hum Hered*. 2014. Vol. 78(1). P. 47-58.
39. Ding W, Xu L, Zhang L, Han Z, Jiang Q, Wang Z, Jin S. Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus // *BMC Med Genet*. 2018. 19:38.
40. Dyusupova A., Faizova R., Yurkovskaya O., et al. Clinical characteristics and risk factors for disease severity and mortality of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kazakhstan: A nationwide study // *Heliyon*, 2021, 7 (3), e06561.
41. Ferreira M.C., da Silva M.E.R., Fukui R.T., Arruda-Marques M.D.C., Dos Santos R.F. TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity // *Diabetol Metab Syndr*. 2018.10:37. doi: 10.1186/s13098-018-0338-1.
42. Franks P.W. Genetic risk scores ascertained in early adulthood and the prediction of type 2 diabetes later in life // *Diabetologia*. 2012. 55(10):2555–2558. doi: 10.1007/s00125-012-2683-1.
43. Garg V., Kumar M., Mahapatra H.S., Chitkara A., Gadpayle A.K. Sekhar Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.*, 2015. V1. 19(5). P. 895-900.
44. Gaulton KJ. Mechanisms of type 2 diabetes risk loci // *Curr Diab Rep*. 2017. 17:72.
45. González-Sánchez J.L., Martínez-Larrad M.T., Zabena C., Pérez-Barba M., Serrano-Ríos M. Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin: insulin ratio in the Spanish population // *Diabetologia*. 2008. 51(11):1993–7.
46. Guinan K.J. Worldwide distribution of type ii diabetes associated TCF7L2 SNPs: evidence for stratification in Europe // *Biochem Genet*. 2012. 50(3-4):159-179. doi: 10.1007/s10528—011—9456—2.
47. Guo T., Hanson R.L., Traurig M., et al. TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in pima indians: analysis of 3,501 individuals // *Diabetes*. 2007;56(12):3082-3088. doi: 10.2337/db07—0621.
48. Hage F.G. C-Reactive protein and hypertension. // *J Hum Hypertens*. 2014. 28. C. 410–5.
49. Hart L.M., Simonis-Bik A.M., Nijpels G., et al. Combined Risk Allele Score of Eight Type 2 Diabetes Genes Is Associated With Reduced First-Phase Glucose-Stimulated Insulin Secretion During Hyperglycemic Clamps // *Diabetes*. 2010;59(1):287-292. doi: 10.2337/db09-0736.
50. Hoffman R.P. Hyperglycemic endothelial dysfunction: does it happen and does it matter? // *J Thorac Dis*. 2015. 7. C. 1693–5.
51. Horikoshi M., Hara K., Ito C., et al. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population // *Diabetologia*. 2007. 50 (4), 747-751. doi: 10.1007/s00125-006-0588-6.
52. Hyemin Jeong, Sun-Young Baek, Seon Woo Kim, Eun-Jung Park, Jaejoon Lee C reactive protein level as a marker for 4. *BMJ Open*, 2019. 9:e, P.029861.
53. IDF. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition; 2017. (Electronic resource). URL: [https://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN](https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN).
54. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
55. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A., Gorbas I.M., Smirnova I.P., Petrushov A.V., et al. Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gene PPARγ2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome // *Cytology and Genetics*. 2007. 41(5):298–302. doi: 10.3103/S0095452707050076.
56. Kengne A.P., Batty G.D., Hamer M. et al. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies // *Diabetes Care*. 2012. 35. C. 396–403.

57. Kim T.J., Lee J.W., Kang H.T., et al. Trends in blood pressure and prevalence of hypertension in Korean adults based on the 1998-2014 // *Yonsei Med J.* 2018. 59. 356–65.
58. Kim J.H., Song J., Park K.W. The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in metabolism, immunity, and cancer. // *Archives of Pharmacol Research.* 2015. Vol.38, No.3. P.302–12. doi:10.1007/s12272-015-0559-x.
59. Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S. et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial // *Circ Heart Fail.* 2016. 9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
60. Lecarpentier Y., Claes V., Vallée A., Hébert J.L. Interactions between PPAR Gamma and the Canonical Wnt/Beta-Catenin Pathway in Type 2 Diabetes and Colon Cancer // *PPAR Res.* 2017;2017:5879090. doi: 10.1155/2017/5879090.
61. Lewis Joshua P., Palmer Nicholette D., Hicks Pamela J., et al. Association analysis in african americans of European derived type 2 diabetes single nucleotide polymorphisms from whole genome association studies // *Diabetes.* 2008. 57 (8), 2220-2225.
62. Lou L., Wang J., Wang J. Genetic associations between Transcription Factor 7 Like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 115,809 subjects *Diabetol Metab Syndr.* 11, 56 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0451-9>
63. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // *J Clin Invest.* 2007. 117(8):2155-2163. doi: 10.1172/JCI30706
64. Marques-Vidal P., Schmid R., Bochud M. et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes // the CoLaus study. *PLoS One.* 2012. 7.
65. Martens C.R., Edwards D.G. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease // *Card. Res. Pract.* - 2011. 267257.
66. Matsushita K., Blecker S., Pazin-Filho A. et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes.* 2010. 59(8):2020–2026. DOI: 10.2337/db10–0165.
67. Mondal A.K., Das S.K., Baldini G., Chu W.S., Sharma N.K., Hackney O.G., Zhao J., Grant S.F., Elbein S.C. Genotype and tissue-specific effects on alternative splicing of the transcription factor 7-like 2 gene in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95:1450–7.
68. Mühlhäusler B.S., Toop C., Gentili S. Nutritional Models of Type 2 Diabetes Mellitus // *Type 2 Diabetes.* Humana, New York, NY, 2020. P. 43-69.
69. Nikolaiczuk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes // *Genes Immun.* 2011. 12. C. 239–50.
70. Papazafiropoulou A.K., Papanas N., Melidonis A., Maltezos E. Family history of type 2 diabetes: does having a diabetic parent increase the risk? // *Curr Diabetes Rev.* 2017. 13:19–25.
71. Parikh H., Lyssenko V., Groop Leif C. Prioritizing genes for follow up from genome wide association studies using information on gene expression in tissues relevant for type 2 diabetes mellitus // *BMC Med Genomics.* 2009. 2. 72.
72. Pattanayak A.K., Bankura B., Balmiki N., et al. Role of peroxisome proliferator—activated receptor gamma gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients of West Bengal (India) // *J Diabetes Investig.* 2014;5(2):188-191. doi: 10.1111/jdi.12130.
73. Peng S., Zhu Y., Lu B., et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated metaanalysis involving 121,174 subjects. *Mutagenesis.* 2013. 28(1):25-37. doi: 10.1093/mutage/ges048.
74. Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16, №1. P. 94-112.
75. Pulgaron E.R., Delamater A.M. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment // *Current diabetes reports.* 2014. V.14. №.8. P. 508.
76. Robertson R.P. The battered  $\beta$ -cell: usual suspects and guilt by association // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. 96(12):3672–3674. doi: 10.1210/jc.2011–2960.
77. Saxena Richa, Gianniny Lauren, Burt NoNI P. et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type, Helgason Agnar, Palsson Snaebjörn, Thorleifsson Gudmar, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution // *Nat. Genet.* 2007. 39 (2), 218-225.
78. Scott Laura J., Bonnycastle Lori L., Willer Cristen J., et al. Association of transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample // *Diabetes.* 2006. 55 (9), 2649-53.
79. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. BO3. Первый глобальный доклад BO3 по проблеме сахарного диабета, 2016 г. <http://www.who.int/en/>, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. «Diabetes Research and Clinical Practice», <http://www.sciencedirect.com/science/journal>.
80. Sherwood Z. Prediabetes: definition, diagnostic criteria and treatment // *Journal of Diabetes Nursing,* 2018. Volume 22 No 3 Page: 24: JDN024.
81. Sotirios Tsalamandris corresponding author Alexios S. Antonopoulos, Evangelos Oikonomou, George-Aggelos Papamikroulis, Georgia Vogiatzi, Spyridon Papaioannou, Spyros Deftereos, and Dimitris Tousoulis The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives // *Eur Cardiol.* 2019 г. 14(1): C. 50–59.
82. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association // *Clinical Diabetes* 2020 Jan; 38(1): 10-38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
83. Tadashi Toyama, Kengo Furuichi, Toshiharu Ninomiya, Miho Shimizu, Akinori Hara, Yasunori Iwata, Shuichi Kaneko, Takashi Wada. The Impacts of Albuminuria and Low eGFR on the Risk of Cardiovascular Death, All-Cause Mortality, and Renal Events in Diabetic Patients: Meta-Analysis. 2013 г., PLOS.

84. Tilg H, Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol Med*. 2008. 14. C. 222–31.

85. Timpson N.J, Nordestgaard B.G., Harbord R.M., et al. C-Reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization // *Int J Obes*. 2011. 35.C.300–8.

86. Uno S, Imagawa A, Okita K, et al. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2007. V. 50, № 3. P. 596–601.

87. Vliet-Ostapchouk J.V., Shiri-Sverdlov R., Zhernakova A, et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort // *Diabetologia*. 2007. 50(1):59-62. doi: 10.1007/s00125-006-0477-z.

88. Wang J., Hu F., Feng T., et al. Metaanalysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population // *BMC Med Genet*. 2013. 14:8. doi: 10.1186/1471-2350-14-8.

89. Wang C., Xiaotian Li, Zirong Huang, Jinfeng Qian. Quantitative assessment of the influence of PPARG P12A polymorphism on gestational diabetes mellitus risk // *Mol*. 2012 Oct 11.

90. Yadav Satyam, Prakash Khushbu. Microalbuminuria in Diabetes // *Lett Health Biol Sci*. 2017 r.-№2. C.52-60.

91. Yan Y., North K.E., Ballantyne C.M., et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism and context-specific risk of type 2 diabetes in African American and Caucasian adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes*. 2009. 58(1):285-289. doi: 10.2337/db08-0569.

#### References: [1-23]

1. Akil'zhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.E., Rakhimova S.E., Akhmetova A.Zh., Erezhepov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. Issledovanie geneticheskikh variantov, assotsirovannykh s gipertoniei, ozhireniem i diabetom u lits kazakhskoi populyatsii dlya posleduyushchego izucheniya vzaimosvyazei geneticheskikh variantov i metaboloma [Study of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in the Kazakh population for further study of the relationship of genetic variants and the metabolome]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and healthcare]. 2016. №4. pp. 30-42 [In Russian]

2. Alimkhanova K.N., Zholdasbekova A.S., Iskakova N.N., Saktapov A.K., Nurgalieva Zh.Zh. Epidemiologicheskie proyavleniya sakharnogo diabeta v sovremennom mire [Epidemiological manifestations of diabetes mellitus in the modern world]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU] 2020.-3.-S.386-389 [In Russian]

3. Ametov A.S. *Sakharnyi diabet 2-go tipa. Problemy i resheniya* [Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions]. - M.: GEOTAR-Media, 2011. P. 704 [In Russian].

4. Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG (Pro12Ala) s sakharnym diabetom 2 tipa v Novosibirskoi

oblasti [Association of polymorphic markers rs7903146 of the TCF7L2 gene and rs1801282 of the PPARG (Pro12Ala) gene with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2013. T. 16. №4. pp. 17-22 [In Russian].

5. Bondar' I.A., Shabel'nikova O.Yu. Geneticheskie osnovy sakharnogo diabeta 2 tipa [Genetic basis of type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2013. (4):11–16 [In Russian].

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2016. 19(2):104–112 [In Russian].

7. Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabet: sovremennoe sostoyanie problemy i vozmozhnosti korrektsii. [Prediabetes: current state of the problem and possibilities of correction]. *Meditsinskoe obozrenie* [Medical Review]. 2019.3(10(II)):60-67 [In Russian].

8. Isakova Zh.T., Talaipekova E.T., Zhyrgalbekova B.Zh., Mirrakhimov E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A.. Mezhgennye vzaimodeistviya i vklad polimorfnykh lokusov genov KCNJ11, ADIPOQ, omentina, leptina, TCF7L2 i PPARG v razvitie sakharnogo diabeta 2-go tipa v kyrgyzskoi populyatsii: predvaritel'nye rezul'taty issledovaniya po tipu sluchai—kontrol' s ispol'zovaniem MDR-analiza [Intergenic interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARG genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: preliminary results of a case—control study using MDR analysis]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2018T.64. №4. pp. 216—225 [In Russian].

9. Kariu B., Khadzhadzh S., Varni M. Fenotipicheskie kharakteristiki i prognoz statsionarnykh bol'nykh s KOVID-19 i diabetom: issledovanie KORONADO [Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the KORONADO study]. *Diabetologia*. [Diabetology.]. 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.

10. Minyailova N.N., Sundukova E.L., Rovda Yu.I. Giperleptinemiya i ee kliniko-metabolicheskie assotsiatsii pri sindrome insulinorezistentnosti u detei i podrostkov [Hyperleptinemia and its clinical and metabolic associations in insulin resistance syndrome in children and adolescents]. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2009. T.88, №6. pp.6–13 [In Russian].

11. Mirzoeva L.A., Nikiforov N.G., Aladinskii V.A., Nedosugova L.V., Sobenin I.A. Povyshenie spontannoi i indutsirovannoi sekretsii provospalitel'nogo tsitokina FNO -α monotsitami-makrofagami krovi bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Increased spontaneous and induced secretion of proinflammatory cytokine TNF-α by monocytes-macrophages of the blood of patients with type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2014. 5:22-25 p. doi: 10.14341/probl201460522-25 [In Russian].

12. Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., i dr. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov gena TCF7L2 s sakharnym diabetom 2-go tipa [Association of polymorphic markers of the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus].

*Klinicheskaya praktika* [Clinical practice]. 2014. №1. pp. 4-11 [In Russian].

13. Novikova Yu.L., Semenova T.N., Pashkov K.A., Korotkov D.Yu. Narushenie obmena veshchestv pri sakharnom diabete [Metabolic disorders in diabetes mellitus.]. *Molodoi uchenyi, Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal* [Young Scientist, International Scientific Journal. 2022. 22(417).pp. 567-570 [In Russian].

14. Potapov V.A. *Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predraspolozhennost' k sakharnomu diabētu 2 tipa* [Search for genetic markers that determine predisposition to type 2 diabetes mellitus]. M; 2010. p. 24 [In Russian].

15. *Rekomendatsii po diabētu, prediabētu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. EASD/ESC Rabochaya grupa po diabētu, prediabētu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC) v sotrudnichestve s Evropeiskoi assotsiatsiei po izucheniyu diabeta (EASD)* [Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD/ESC Working Group on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) in cooperation with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)]. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet\\_esc\\_2014.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet_esc_2014.pdf) [In Russian].

16. *Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov. Antigipertenzivnaya liga. Organizatsiya sodeistviya razvitiyu dogospital'noi meditsiny «Ambulatornyi vrach». Assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov. «Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy» (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii)* [Russian Cardiological Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Antihypertensive League. Organization for the promotion of prehospital medicine "Outpatient doctor". Association of Clinical Pharmacologists. "Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases" (National clinical guidelines)] SPb. 2017. 164 p. [In Russian].

17. Sikhaeva N.S., Dzhamukhanov Zh.M., Nakysch A.T., Smagulova S.K., Shaimerdenov S.A., Baidurin S.A., Zholdybaeva E.V., Ramankulov E.M. Assotsiatsiya polimorfizmov RS4607517 IRS7566605 s riskom razvitiya diabeta 2 tipa i ozhireniya v kazakhskoi populyatsii [Association of RS4607517 and RS7566605 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes and obesity in the Kazakh

population]. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. №1, March. 2017. ISSN: 2617-1139eISSN: 2617-1147 [In Russian].

18. Sultanalieva R.B., Rysbekova G.S., Abylova N.K., Murzakarimova L.K. Epidemiologiya i breyma sakharnogo diabeta v mire i Kyrgyzstane [Epidemiology and burden of diabetes mellitus in the world and Kyrgyzstan]. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana* [Healthcare of Kyrgyzstan], 2022. № 4, pp. 19-25. doi.10.51350/zdravkg2022.4.10.2.19 [In Russian].

19. Toktarova N.N., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa sredi vzroslogo naseleniya Kazakhstana (rezul'taty registrovogo natsional'nogo issledovaniya NOMAD) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus among the adult population of Kazakhstan (results of the NOMAD register national study)]. *Meditsina (Almaty)* [Medicine (Almaty)], №6 (180), 2017. pp.43-51 [In Russian].

20. Khripun I.A., Morgunov M.N., Vorob'ev S.V., Terent'ev V.P., Kogan M.I. Endotelial'naya disfunktsiya i sakharnyi diabet 2 tipa: novye markery rannei diagnostiki [Endothelial dysfunction and type 2 diabetes mellitus: new markers of early diagnosis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2016. 15(5):59-63 [In Russian].

21. Chernyaeva A.A., Kravchun N.A. Aktivnost' faktora nekroza opukholi- $\alpha$  u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s nealkogol'noi zhirovoi boleznyu pecheni [The activity of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Endokrinologiya* [Obstetrics. Gynecology. Endocrinology], 2013. 103. p. 17 [In Russian].

22. Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossiiskoe mnogotsentrovoye skringovoye issledovanie po vyyavleniyu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei [Russian multicenter screening study for the detection of undiagnosed type 2 diabetes mellitus in patients with cardiovascular pathology]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2016. 19(1):24–29. DOI: 10.14341/DM7765 [In Russian].

23. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endotelial'naya disfunktsiya i arterial'naya gipertenziya [Endothelial dysfunction and arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2008. T.14, № 4. pp. 315-319 [In Russian].

#### Контактная информация:

**Дюсупова Ажар Ахметкалиевна** – зав.кафедрой Общей врачебной практики НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Семей, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** azhar\_74@mail.ru

**Телефон:** +77756349105