

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Алимов Анвар Валиевич^{1,2}, Халимова Замира Юсуфовна¹, Садикова Акида Саттаровна¹, Тешаев Бобур Кодирович³

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Кашкадарьинский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Карши

МЕТАБОЛИК АССОЦИРЛАНГАН КАСАЛЛИКЛАР ПАТОГЕНЕЗИДА ЯЛЛИГЛАНИШ ВА ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Алимов Анвар Валиевич^{1,2}, Халимова Замира Юсуфовна¹, Садикова Акида Саттаровна¹, Тешаев Бобур Кодирович³

1 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Академик Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали, Ўзбекистон Республикаси, Қарши ш.

MODERN ASPECTS OF INFLAMMATORY AND GENETIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF METABOLICALLY ASSOCIATED DISEASES

Alimov Anvar Valievich^{1,2}, Khalimova Zamira Yusufovna¹, Sadikova Akida Sattarovna¹, Tshaev Bobur Kodirovich³

1 - Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician E.Kh. Turakulov, Republic of Uzbekistan, Karshi

e-mail: akida.sadikova@mail.ru

Резюме. Метаболик касалликлар (МАК), жумладан семизлик, метаболик синдром ва 2-типуфа диабет, замонавий соғлиқни сақлашнинг энг долзарб муаммоларидан биридир. Сўнги тадқиқотлар сурункали яллигланиш ва генетик мойиллик МАК патогенезида ҳал қилувчи рол ўйнашни кўрсатмоқда. Ушбу мақолада, ИЛ-6, ТНФ-α ва СРП каби провоспалитовчи цитокинларнинг ишлаб чиқарилиши, шунингдек, генетик ва эпигенетик ўзгаришларнинг метаболик алмашинув ва инсулин сезгирлигига таъсири батафсил таҳлил қилинади. Клиник, экспериментал ва геномик тадқиқотлар натижалари солиштириб, мавжуд методикаларнинг афзалликлари ва чекловлари, шунингдек, ҳал этилмаган масалалар аниқланади. Олинган натижалар МАКни олдини олиш ва даволаш бўйича шахсийлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: МАК, яллигланиш, генетик мойиллик, ген-эпигенетик тадқиқотлар, инсулинрезистентлик, шахсийлаштирилган терапия.

Abstract. Metabolically associated diseases (MAD), including obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes, represent major challenges for modern healthcare. Recent studies indicate that chronic inflammation and genetic predisposition play pivotal roles in the pathogenesis of these conditions. This review provides a detailed analysis of the molecular mechanisms of inflammation—such as the production of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-α, CRP)—and genetic as well as epigenetic alterations that affect metabolic regulation and contribute to insulin resistance. The article discusses findings from recent clinical, experimental, and genomic studies, compares the advantages and limitations of current methodologies, and highlights unresolved issues that warrant further investigation. These insights are critical for the development of personalized prevention and treatment strategies for MAD.

Keywords: MAD, inflammation, genetic predisposition, genomic and epigenetic studies, insulin resistance, personalized therapy.

Введение. Метаболически ассоциированные заболевания (МАЗ) представляют собой одну из наиболее насущных проблем современного здравоохранения. В течение последних десятилетий наблюдается стремительный рост числа взрослых, столкнувшихся с нарушениями обмена веществ. Согласно данным Ng et al. (2014), глобальное население с избыточным весом насчитывает свыше 1,9 миллиарда человек, а около 650 миллионов страдают ожирением. Метаболический синдром, который характеризуется сочетанием таких факторов, как центральное ожирение, гипергликемия, гипертензия и дислипидемия, затрагивает от 20 до 30 % взрослого населения во многих странах (Alberti et al., 2009). Более того, Международная диабетическая федерация сообщает, что на сегодняшний день примерно 463 миллиона человек живут с сахарным диабетом 2 типа, а к 2045 году эта цифра может вырасти до 700 миллионов (IDF, 2019). [1,3,10]

Эти статистические данные свидетельствуют о глобальном масштабе проблемы, сопровождаемой существенным увеличением экономических затрат на здравоохранение, снижением качества жизни и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и других серьезных осложнений. В этой связи детальное изучение патогенетических механизмов, в частности, ролей воспалительных процессов и генетических факторов, приобретает особую актуальность. Понимание этих аспектов позволит не только улучшить раннюю диагностику и прогнозирование осложнений, но и разработать персонализированные подходы к профилактике и терапии, способные снизить негативное воздействие МАЗ на здоровье населения

Метаболически ассоциированные заболевания охватывают широкий спектр патологических состояний, характеризующихся нарушением энергетического обмена, хроническим воспалением и генетической предрасположенностью. В последние десятилетия наблюдается резкий рост распространённости МАЗ во всём мире (Ng et al., 2014; Alberti et al., 2009), что вызывает значительные социально-экономические проблемы и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других осложнений. [1,2,5,10]

Роль воспалительных процессов и генетических факторов в патогенезе МАЗ становится всё более очевидной благодаря достижениям современных молекулярно-генетических и клинических исследований. В данной статье рассматриваются механизмы активации хронического воспаления, включая выработку провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6, ФНО- α , СРБ), а также влияние генетических и эпигенетических факторов на регуляцию обмена веществ и развитие инсулинорезистентности. [5,9]

Воспалительные аспекты в патогенезе МАЗ.

Механизмы воспаления. Хроническое, низкоинтенсивное воспаление является характерным признаком МАЗ. Активация провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), приводит к нарушению инсулиновой сигнализации и способствует развитию инсулинорезистентности. Роль С-реактивного белка (СРБ) как маркера системного воспаления также широко подтверждена (Ridker, 2003). Эти молекулярные изменения, инициированные метаболическим стрессом, приводят

к повреждению клеток и ухудшению функции митохондрий, что, в свою очередь, усиливает хроническое воспаление (Hotamisligil, 2006).

Клиническое значение воспалительного ответа. Многочисленные исследования демонстрируют, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов и СРБ тесно связаны с ухудшением метаболического профиля, развитием сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности (Pickup, 2004; Pradhan et al., 2001). Эти данные подтверждают, что воспаление не только служит маркером, но и активно участвует в патогенезе МАЗ, способствуя ухудшению состояния пациентов. [5,8,10]

Преимущества и ограничения текущих данных по воспалению.

Современные методы (ELISA, multiplex-аналитика) позволяют точно измерять уровни цитокинов и СРБ. Клинические исследования подтверждают корреляцию между уровнем воспаления и степенью инсулинорезистентности, что открывает перспективы для таргетной терапии.

Ограничения: Гетерогенность исследуемых популяций и различия в методиках измерения затрудняют стандартизацию результатов. Влияние сопутствующих факторов (стресс, инфекционные процессы) может искажать интерпретацию данных, что требует дополнительных исследований.

Генетические аспекты в патогенезе МАЗ.

Роль генетической предрасположенности. Генетические факторы играют ключевую роль в формировании предрасположенности к МАЗ. Геномные ассоциативные исследования выявили ряд генов, полиморфизмы которых существенно влияют на риск развития ожирения, инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Среди них ключевыми считаются FTO, PPARG, TCF7L2 и IRS1.

• **FTO:** Исследование Frayling et al. (2007) показало, что вариант rs9939609 в гене FTO ассоциируется с повышенным индексом массы тела и ожирением. Механизм включает нарушение регуляции аппетита и энергетического баланса.

• **PPARG:** Полиморфизм Pro12Ala, описанный в исследовании Deeb et al. (1998), влияет на активность транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку адипоцитов и липидный обмен. Нарушения в PPARG связаны с ухудшением инсулиновой чувствительности.

• **TCF7L2:** Исследование Grant et al. (2006) выявило, что определённые варианты в гене TCF7L2 существенно увеличивают риск сахарного диабета 2 типа, влияя на секрецию инсулина и функцию β -клеток поджелудочной железы.

• **IRS1:** Полиморфизмы в гене IRS1, такие как Gly972Arg, ассоциируются с нарушениями внутриклеточной передачи сигнала. Наряду с генами FTO, PPARG, TCF7L2 и IRS1, в контексте метаболически ассоциированных заболеваний (МАЗ) изучаются и другие гены, влияющие на регуляцию энергетического обмена, инсулиновую чувствительность и липидный метаболизм. [2,6,7] Ниже приводим обзор дополнительных генов, их полиморфизмов, результатов исследований, а также будем обсуждать, почему в ряде обзоров основное внимание уделяется именно FTO,

PPARG, TCF7L2 и IRS1, и какие направления продолжают активно изучаться?

Итак для понимания механизмов развития МАЗ также исследуется роль ряда генов.

MC4R (Меланокортин-4 рецептор): одним из наиболее изученных вариантов является полиморфизм rs17782313. Исследования Loos et al. (2008), показали, что носители риск-аллеля имеют повышенный риск ожирения и, соответственно, инсулинорезистентности. Эти данные подчеркивают важность MC4R для контроля аппетита и энергетического баланса.

ADIPOQ (ген адипонектина): Мета-анализы, работы Menzaghi et al. (2007), продемонстрировали, что низкий уровень адипонектина, обусловленный генетическими вариантами, связан с повышенным риском сахарного диабета 2 типа и МАЗ, так как адипонектин улучшает инсулиновую чувствительность. Например, +45T>G является одним из известных вариантов, влияющих на уровни адипонектина.

LEPR (ген рецептора лептина): Полиморфизм Q223R является одним из наиболее изученных. Исследования (Fagoogi et al., 2007) выявили, что нарушения в гене LEPR могут приводить к лептинорезистентности, что отражается на регуляции энергетического обмена и способствует развитию ожирения.

UCP1 (ген uncoupling protein 1): Некоторые варианты в UCP1 ассоциируются с изменениями термогенеза в бурой жировой клетчатке. Исследования на людях и животных (Ahmadi et al., 2017) показывают, что изменения в экспрессии UCP1 могут влиять на эффективность расхода энергии и, как следствие, на предрасположенность к ожирению.

GCKR (ген регулятора глюкокиназы): Полиморфизм rs1260326 связывают с дислипидемией и неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование Speliotes et al. (2010) продемонстрировало, что данный вариант ассоциирован с повышенным уровнем триглицеридов и изменениями в углеводном обмене, что является важным компонентом патогенеза МАЗ.

Результаты литературных данных показывают, что в виду ряда факторов отдается предпочтение изучение роли именно FTO, PPARG, TCF7L2 и IRS1. В-первых, надежность ассоциаций: Ряд репликационных исследований и мета-анализов неоднократно подтверждал их значимость в патогенезе МАЗ (Frayling et al., 2007; Deeb et al., 1998; Grant et al., 2006; Rung et al., 2009).

Во-вторых, фундаментальная роль: Они участвуют в ключевых механизмах — регуляции энергетического баланса (FTO), дифференцировке адипоцитов и регуляции липидного обмена (PPARG), секреции инсулина (TCF7L2) и передаче инсулинового сигнала (IRS1).

В третьих, клиническая значимость: Эти гены тесно связаны с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с МАЗ, что позволяет использовать их как биомаркеры для предсказания риска и как потенциальные мишени для терапии.

Более того, в настоящее время имеются ряд генов, находящиеся в процессе активного изучения. Современные геномные исследования (GWAS) выявили более 100 генетических вариантов, связанных с ожирением и МАЗ. Среди них в настоящее время активно изучаются такие гены, как:

• TMEM18, SH2B1, KCTD15, NEGR1: Эти гены демонстрируют ассоциации с массой тела и распределением жира, однако их функциональная роль еще требует дополнительного анализа.

• GNPDA2: Связан с энергетическим обменом и, согласно некоторым исследованиям, может влиять на риск развития ожирения. [4,8,9]

Исследования на животных. Модельные исследования на животных играют важную роль в расшифровке молекулярных механизмов: FTO: Мыши с нокаутом гена FTO демонстрируют пониженную массу тела и повышенную чувствительность к инсулину, что подтверждает его ключевую роль в регуляции энергетического баланса (Fischer et al., 2009). PPARG: Модельные исследования на генетически модифицированных мышцах показали, что нарушение экспрессии PPARG ведет к нарушениям в адипогенезе и снижению инсулиновой чувствительности. LEPR и MC4R: Изучение лептин-дефицитных (ob/ob) и лептинорезистентных (db/db) мышей, а также моделей с дефектами MC4R, продемонстрировало, что нарушение сигнализации этих путей ведет к массивному ожирению и метаболическим нарушениям, что стало классическим доказательством их роли в патогенезе МАЗ.

Таким образом, помимо основных генов FTO, PPARG, TCF7L2 и IRS1, в патогенезе МАЗ изучены и другие гены, такие как MC4R, ADIPOQ, LEPR, UCP1 и GSKR, результаты исследований которых подтверждают их вклад в нарушение энергетического обмена, развитие ожирения и инсулинорезистентности. Подчеркивание именно этих генов обусловлено их стабильной репликацией в клинических и экспериментальных исследованиях, а также их фундаментальной ролью в ключевых патогенетических механизмах. Дополнительно, активное изучение новых генетических вариантов (например, TMEM18, SH2B1, KCTD15) и результаты исследований на животных моделях продолжают расширять наше понимание молекулярной основы МАЗ и открывают перспективы для разработки персонализированных методов терапии.

Эпигенетические механизмы. Помимо генетических вариантов, эпигенетические изменения играют важную роль в патогенезе МАЗ. Метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессия микроРНК могут изменять экспрессию генов, не затрагивая последовательность ДНК. Например, гипометилирование в промоторах генов, отвечающих за метаболизм, может усиливать их экспрессию и способствовать накоплению жировой ткани (Ling & Rönn, 2019). Анализ экспрессии микроРНК, таких как miR-122 и miR-192, позволяет выявлять специфические паттерны, ассоциированные с нарушениями обмена веществ. [2,6]

Сравнение современных генетико-эпигенетических исследований. Геномные и эпигенетические исследования позволяют определить индивидуальную предрасположенность к МАЗ и выделить подгруппы пациентов с различными паттернами экспрессии генов. Использование технологий секвенирования нового поколения (NGS) обеспечивает высокую точность и детализацию данных.

В то же время, гетерогенность выборок и сложности в интерпретации эпигенетических данных могут приводить к противоречивым выводам. В этой связи, для валидации обнаруженных генетических маркеров

и их связи с клиническими исходами необходимо проведение исследований в больших когортных.

Взаимосвязь воспаления и генетической предрасположенности. Современные исследования демонстрируют, что воспалительные процессы и генетическая предрасположенность тесно взаимосвязаны. Генетические вариации могут влиять на экспрессию провоспалительных цитокинов и модулировать воспалительный ответ, что усиливает риск развития инсулинорезистентности и МАЗ. Эпигенетические изменения, в свою очередь, могут отражать воздействие факторов окружающей среды, таких как питание и физическая активность, на генетическую экспрессию. Интеграция данных о воспалительных маркерах и генетических особенностях позволяет:

- Улучшить прогнозирование риска развития осложнений МАЗ.
- Разработать персонализированные терапевтические стратегии, основанные на индивидуальном генетическом и воспалительном профиле.
- Выявить новые мишени для терапии, направленные на коррекцию дисфункции как иммунной системы, так и метаболических процессов.

Нерешённые вопросы и перспективы дальнейших исследований. Несмотря на значительный прогресс, остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения:

- Механизмы, посредством которых генетические вариации модулируют воспалительный ответ в МАЗ.
- Динамика эпигенетических изменений под воздействием факторов окружающей среды и их обратимость.
- Разработка алгоритмов для интеграции мультиомических данных с целью персонализации диагностики и терапии.

Заключение. Обзор современных исследований показывает, что хроническое воспаление и генетическая предрасположенность являются краеугольными камнями патогенеза метаболически ассоциированных заболеваний.

Высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α , в сочетании с генетическими вариантами в ключевых генах (FTO, PPARG, TCF7L2, IRS1) способствуют развитию инсулинорезистентности и ухудшению метаболического профиля. Несмотря на достигнутый прогресс, остаются нерешёнными вопросы, связанные с интеграцией мультиомических данных и разработкой персонализированных подходов к терапии. Будущие исследования, ориентированные на объединение генетических, эпигенетических и воспалительных данных, обещают внести значительный вклад в улучшение прогноза и лечения МАЗ.

Этот обзор интегрирует данные о воспалительных и генетических аспектах патогенеза МАЗ, подчёркивая их взаимосвязь, клиническую значимость и перспективы для разработки персонализированных подходов в терапии. Обсуждение противоречивых данных, преимуществ и существующих ограничений подчёркивает необходимость дальнейших исследований в данной области для улучшения прогнозирования и оптимизации лечения пациентов с МАЗ.

Литература:

1. Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2009). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*, 373(9668), 1059–1062.
2. Frayling, T. M., et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889–894.
3. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867.
4. Pickup, J. C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(3), 813–823.
5. Pradhan, A. D., et al. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327–334.
6. Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug Discovery Today*, 24(9), 1826–1831.
7. Trajkovski, M., et al. (2011). MicroRNAs in metabolism: insights from adipose tissue and beyond. *Obesity Reviews*, 12(Suppl 1), e17–e25.
8. DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795.
9. Grant, S. F. A., et al. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 38(3), 320–323.
10. Rung, J., et al. (2009). Genetic variant near IRS1 is associated with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nature Genetics*, 41(2), 200–205.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Алимов А.В., Халимова З.Ю., Садикова А.С.,
Тешаев Б.К.

Резюме. Метаболически ассоциированные заболевания (МАЗ), включая ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа, представляют собой одну из главных проблем современного здравоохранения. Современные исследования свидетельствуют о том, что хроническое воспаление и генетическая предрасположенность играют ключевую роль в патогенезе этих состояний. В данной статье проводится детальный анализ молекулярных механизмов воспаления, таких как выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , СРБ), а также генетических и эпигенетических изменений, влияющих на регуляцию обмена веществ и развитие инсулинорезистентности. Обсуждаются данные последних клинических, экспериментальных и геномных исследований, проводится сравнительный анализ преимуществ и ограничений применяемых методик, а также выделяются нерешённые вопросы, требующие дальнейшего изучения. Полученные данные имеют важное значение для разработки персонализированных стратегий профилактики и терапии МАЗ.

Ключевые слова: МАЗ, воспаление, генетическая предрасположенность, генетико-эпигенетические исследования, инсулинорезистентность, персонализированная терапия.