На правах рукописи

ИСЛАМОВА ДИАНА РАМИЛЕВНА

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Валеева Фарида Вадутовна**

Официальные оппоненты:
Петунина Нина Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
Климонтов Вадим Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится « » 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » 2026 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, доцент **Губарева Ирина Валерьевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является одной из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем вследствие неуклонного роста распространённости заболевания, высокой частоты хронических сосудистых осложнений и существенного экономического бремени для системы здравоохранения (IDF Diabetes Atlas, 2025; Дедов И.И. и др., 2021). Несмотря на единые диагностические критерии, используемые для постановки диагноза, СД 2 представляет собой клинически неоднородное заболевание, в основе которого лежат сочетания различных патогенетических механизмов. Уже на этапе манифестации СД 2 пациенты существенно различаются по выраженности метаболических расстройств, скорости прогрессирования, риску развития осложнений и ответу на проводимую терапию. В связи с чем представляется актуальным изучение фенотипов СД 2 на основе различных клинических показателей и биомаркеров (Ahlqvist E. et al., 2018; Misra S. et al., 2023).

Накоплено значительное количество научных работ, посвящённых изучению гетерогенности СД 2, однако единые подходы к фенотипированию пациентов до настоящего времени не разработаны. Это обусловлено сложностью и многофакторностью патогенеза заболевания, использованием различных наборов клинических и лабораторных параметров, неоднородностью исследуемых популяций и применением разных методов выделения фенотипов (Misra S. et al., 2023). Большинство исследований выполнено зарубежом, тогда как в Российской Федерации работы, посвящённые комплексному изучению различных фенотипов СД 2, остаются немногочисленными.

Наряду с хорошо установленным влиянием факторов окружающей среды и образа жизни, существенную роль в развитии СД 2 играют генетические факторы, вклад которых может достигать 70%. Проведённые полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволили идентифицировать более 500 локусов генетического риска, ассоциированных с клиническими фенотипами заболевания (Almgren P. et al., 2011; Suzuki K. et al., 2024). Особую актуальность приобретают исследования, направленные не только на изучение ассоциаций генетических маркеров с риском развития СД 2, но и на оценку их вклада в формирование различных клинико-патогенетических вариантов (Udler M.S. et al., 2018; Suzuki K. et al., 2024). Интеграция клинических и молекулярно-генетических данных при изучении фенотипов СД 2 позволит расширить понимание механизмов, лежащих в основе гетерогенности заболевания, и создаст основу для совершенствования подходов к фенотипированию пациентов, индивидуальному прогнозированию риска развития осложнений и персонализации лечения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительный прогресс в изучении гетерогенности СД 2, унифицированные методы фенотипирования пациентов в настоящее время отсутствуют. Существующие модели основаны на различных подходах и критериях выделения фенотипов, при этом данные об их воспроизводимости в популяциях разного этнического состава остаются ограниченными. Вариабельность распространенности и клинико-метаболических характеристик отдельных фенотипов обусловливает необходимость их дальнейшего изучения, в том числе в российской популяции.

Современные исследования подтверждают значимую роль генетических факторов в этиологии СД 2, однако большинство из них сосредоточено преимущественно на оценке ассоциаций генетических вариантов с риском развития заболевания, тогда как их вклад в формирование различных фенотипов и связанных с ними клинических особенностей СД 2 изучен недостаточно. В Российской Федерации комплексные исследования, объединяющие фенотипирование и молекулярно-генетический анализ у пациентов с впервые выявленным СД 2, ограничены. Это определяет актуальность изучения патофизиологически обоснованных фенотипов СД 2, роли генетических факторов в их формировании и разработки методов персонализированного прогнозирования клинического течения заболевания.

Цель исследования

Изучение клинико-генетических особенностей пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для фенотипирования и оптимизации лечебной тактики.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические и метаболические особенности различных фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.
2. Изучить ассоциации полиморфизмов генов *ARAP1, KCNJ11, SLC30A8, EML2, FTO, GCKR, IRS1, MC4R* с фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.
3. Исследовать особенности системного воспаления у пациентов с различными фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа по уровню высокочувствительного С-реактивного белка.
4. Оценить влияние клинико-метаболических показателей и фенотипической принадлежности пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.
5. Разработать алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для выбора оптимальной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые на основании двух независимых методов – алгоритмического подхода и кластерного анализа – выделены 3 фенотипа впервые выявленного СД 2 типа: инсулинорезистентный, инсулиндефицитный и умеренный метаболический.

Впервые представлена комплексная клинико-генетическая характеристика пациентов с разными фенотипами впервые выявленного СД 2.

Впервые на российской популяции пациентов с впервые выявленным СД 2 проведен анализ ассоциаций генов-кандидатов жирового и углеводного обменов с различными клинико-патогенетическими вариантами заболевания.

Показано, что генотип CC полиморфного локуса rs1260326 гена *GCKR* ассоциирован с инсулинорезистентным фенотипом, а аллель A полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* – с инсулиндефицитным фенотипом СД 2.

Продемонстрировано, что инсулинорезистентный фенотип СД 2 характеризуется более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с другими фенотипами.

Впервые проведена комплексная оценка прогностической значимости возраста на момент диагностики СД 2, окружности талии, индексов HOMA-IR и HOMA-%β в отношении достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев и разработан способ прогнозирования вероятности достижения гликемического контроля.

Показано, что инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного СД 2 ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента постановки диагноза.

На основе полученных результатов разработан алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2 для персонализированного выбора лечебной тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о клинической и генетической гетерогенности СД 2. Установленные ассоциации полиморфных локусов генов с различными фенотипами позволяют уточнить механизмы, лежащие в основе межиндивидуальных различий в клиническом течении СД 2, и создают научную основу для дальнейшего развития персонализированных подходов к прогнозированию и лечению заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в разработке алгоритма фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2, позволяющего на основании доступных клинико-лабораторных показателей оценивать индивидуальный прогноз и обосновывать персонализированный подход к лечебной тактике. Простота используемых

критериев обеспечивает возможность применения предложенного подхода в реальной клинической практике. Разработанная прогностическая модель может использоваться для раннего выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом течения СД 2 и своевременной оптимизации стратегии лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явились современные представления о клинической и патогенетической гетерогенности СД 2, роли генетических факторов в развитии заболевания и концепция персонализированного подхода к его прогнозированию и лечению. Работа выполнена с использованием клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование пациентов с впервые выявленным СД 2, включавшее оценку клинико-анамнестических, антропометрических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей, а также анализ состава тела. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми признаками, фенотипирования пациентов и разработки прогностической модели использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США), программа StatTech v. 4.12.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и среда для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Положения, выносимые на защиту

1. Полиморфизмы генов, связанные с инсулинорезистентностью и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы, ассоциированы с выделенными фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа.

2. Инсулинорезистентный фенотип впервые выявленного сахарного диабета 2 типа характеризуется более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка по сравнению с другими фенотипами, что отражает выраженное хроническое низкоинтенсивное воспаление.

3. Инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного сахарного диабета 2 типа ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы были представлены на VI Межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения. Один пациент – командное решение» (Нижний Новгород, 2022 г.), XVIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023 г.), Республиканских научно-практических конференциях (Казань, 2023, 2024, 2025, 2026 гг.), XI, XII, XIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024, 2025, 2026 гг.), V

(XXX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2024 г.), XVI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 2024, 2025 гг.), X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (Москва, 2025 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровое долголетие и персонализированная медицина» (Казань, 2025 г.), X Межрегиональной научно-практической конференции «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2026 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании научно-проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 16 июня 2026 г., протокол заседания № 7.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Основные положения выполненного диссертационного исследования используются в учебном процессе студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета, обучающихся на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых проблеме исследования, на основании которого определены концепция работы, сформулированы цель и задачи исследования, а также разработана его методология и дизайн. Автор лично осуществлял набор пациентов, проведение клинического обследования, подготовку биологического материала, выполнение молекулярно-генетических исследований и последующую статистическую обработку полученных данных. Интерпретация результатов, подготовка научных публикаций по теме исследования осуществлены при непосредственном участии автора.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19 – Эндокринология, а именно пункту 3: выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний, обоснование персонализированного подхода в терапии.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационной работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и

высшего образования Российской Федерации, из них 2 – в журналах, индексируемых в Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных (№ 2024622297, № 2026621734).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 174 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками, содержит 38 таблиц. Список литературы включает 150 источников, из которых – 23 отечественных и 127 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани в период с 2023 по 2025 гг. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания №10 от 21 ноября 2023 г.) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Формирование выборки осуществлялось среди пациентов, обратившихся за специализированной медицинской помощью в эндокринологический кабинет ГАУЗ «Городская поликлиника №18» в связи впервые или ранее установленным диагнозом СД 2.

Критерии включения пациентов в исследование: диагностированный впервые СД 2 типа; длительность СД 2 типа не более 6 месяцев от момента постановки диагноза; отсутствие приема сахароснижающих препаратов или прием только метформина на момент включения в исследование; возраст участников на момент включения в исследование ≥18 лет.

Критерии невключения пациентов в исследование: нарушение толерантности к глюкозе и нарушенная гликемия натощак; СД 1 типа и другие специфические типы СД, а также наличие клинических признаков, свидетельствующих в пользу иной (не связанной с СД 2 типа) этиологии заболевания, включая аутоиммунные и моногенные формы; прием других сахароснижающих препаратов, кроме метформина; инсулинотерапия на момент включения в исследование; тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности; инфаркт миокарда, коронарное вмешательство, инсульт, перенесенные в течение 3-х месяцев, предшествующих включению в исследование; любые острые воспалительные заболевания; алкогольная, наркотическая зависимость, наличие психических заболеваний; беременность и лактация у женщин; прием

препаратов, оказывающих влияние на углеводный обмен; отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование было включено 211 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из них 79 (37,4%) мужчин и 132 (62,6%) женщины. Медиана возраста – 60,0 [51,00;68,00] лет. Длительность СД 2 типа составила 2,0 [0,0;3,0] месяца. Распределение пациентов по длительности заболевания было следующим: 0 месяцев – 54 пациента (25,6%), 1-3 месяца – 106 пациентов (50,2%), 4-6 месяцев – 51 пациент (24,2%).

На момент включения в исследование 142 (67,3%) пациента получали метформин, у 69 (32,7%) обследованных сахароснижающая терапия ещё не была инициирована. Медиана длительности приема метформина – 4,0 [0,0;8,0] недель.

Формирование выборки осуществлялось методом последовательного включения пациентов в соответствии с критериями включения и исключения. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

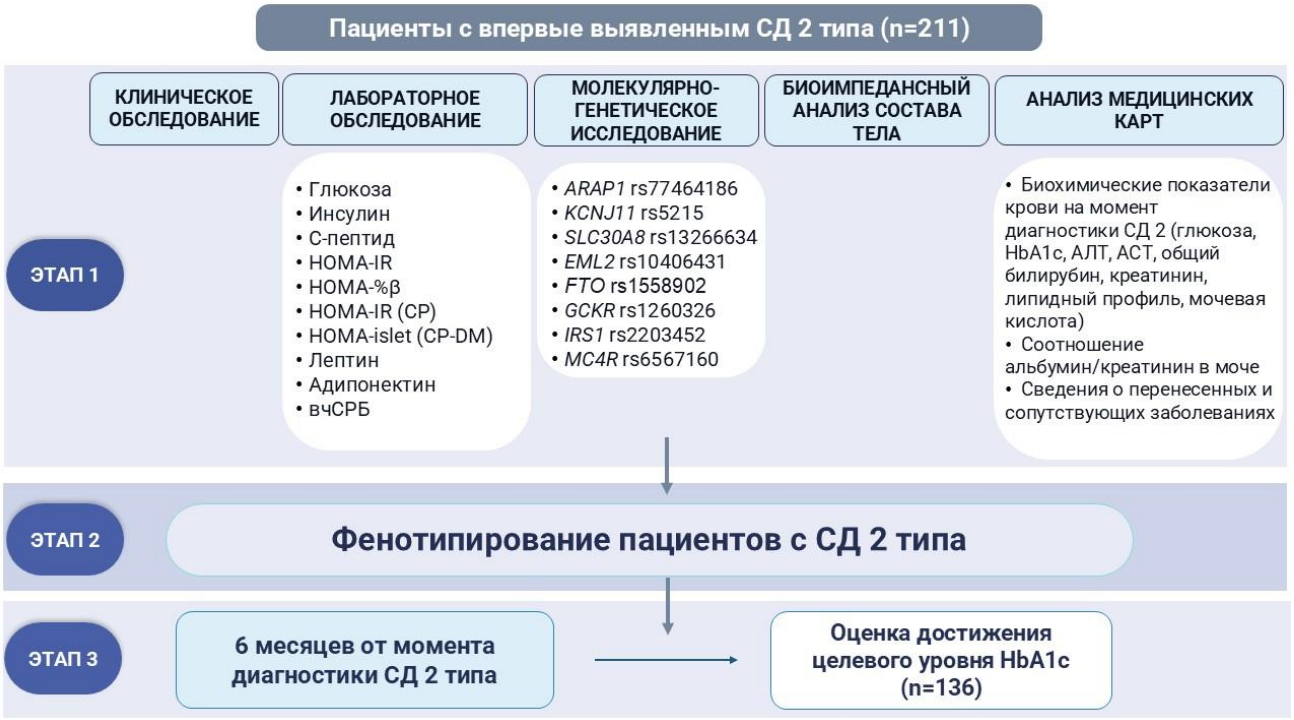


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Этап I. Всем пациентам исследуемой когорты проводилось общее клиническое обследование, физикальное исследование, лабораторное обследование, молекулярно-генетическое исследование, биоимпедансный анализ состава тела. На основании анализа амбулаторных медицинских карт дополнительно были получены сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, их давности. У пациентов с ранее установленным сахарным диабетом извлекались данные о показателях гликемии, HbA1c, параметрах липидного спектра,

скорости клубочковой фильтрации (СКФ), АЛТ, АСТ, общего билирубина и мочевой кислоты на момент диагностики заболевания.

Этап II. Фенотипирование пациентов с СД 2 типа на основании заданных критериев (по HOMA-IR, HOMA-%β, HbA1c) и методом кластерного анализа.

Этап Ш. Через 6 месяцев от момента постановки диагноза СД 2 типа осуществлялась оценка достижения целевого уровня HbA1c.

Общее клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза (длительность СД 2, сахароснижающая терапия, наследственная предрасположенность к развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых патологий, перенесенные и сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов) и объективный осмотр.

Верификация сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)) проводилась на основании данных анамнеза, медицинской документации и результатов выполненных исследований в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Всем пациентам оценивали антропометрические показатели: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, обхват бедер, соотношение окружность талии/обхват бедер (ОТ/ОБ). Исследование состава тела у пациентов проводили методом биоимпедансного анализа с применением прибора «АВС-02 Медасс» (Россия) и специализированного программного обеспечения. Измерения выполняли по стандартной методике с использованием одноразовых биоадгезивных электродов.

Исследование биохимических показателей (глюкоза, HbA1c, общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды, креатинин с расчетом СКФ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевая кислота) проводилось по стандартным методикам в клинико-диагностической лаборатории в ГАУЗ «Городская поликлиника №18». У пациентов с ранее установленным СД 2 из амбулаторных медицинских карт извлекались данные о перечисленных показателях на момент диагностики заболевания. Оценка содержания альбумина и креатинина в первой утренней порции мочи проводилась на автоматическом анализаторе Dirui H-100 с последующим расчётом соотношения альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль).

Исследование концентрации инсулина, С-пептида, лептина, адипонектина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови проводилось на автоматическом фотометре (BioTek ELx800, США). Для определения инсулина, С-пептида, вчСРБ использовались наборы компании «ВЕКТОР-БЕСТ», для исследования лептина, адипонектина – наборы компании DRG. Оценка инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы проводилась с использованием методов

математического моделирования (индексы HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP), HOMA-islet (CP-DM).

Молекулярно-генетические исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (заведующий – д.м.н., профессор Семина И.И.). Исследовались полиморфные локусы rs77464186 гена *ARAP1*, rs5215 гена *KCNJ11*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs10406431 гена *EML2*, rs1558902 гена *FTO*, rs1260326 гена *GCKR*, rs2203452 гена *IRS1*, rs6567160 гена *MC4R*. Для генетического исследования использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови с применением сорбентного метода в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем набора «ДНК-Сорб-В» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Генотипирование исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным последовательностям ДНК. Реакции ПЦР проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью наборов реагентов «СибДНК» (Россия) в соответствии с инструкциями производителей.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 27.0 (IBM Corp., США), программы StatTech v. 4.12.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD) либо медианы и квартилей (Me [Q1;Q3]). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, сравнивались критерием χ^2 Пирсона и точным критерием Фишера. Сравнение двух групп по количественным показателям проводилось t-критерием Стьюдента, либо Манна–Уитни, сравнение трёх групп – однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA), либо критерием Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Тьюки, Геймса-Хауэлла или Данна с поправкой Холма. Корреляции и её сила проверялись непараметрическим методом Спирмена (r_s). Для оценки соответствия эмпирических частот генотипов теоретическому равновесию Харди-Вайнберга использовался тест $\chi 2$.

Для кластеризации наблюдений использовался алгоритм k-медоидов (k=3) (Zadegan et. al. (2013)), количественные кластеризующие переменные подвергались стандартизации, в качестве метрики близости наблюдений использовалось Манхэттенское расстояние.

Для построения прогностических моделей использовали логистическую регрессию и ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Наибольшую долю обследованных составили лица пожилого (44%) и среднего (35%) возраста. Значительно реже встречались пациенты молодого (12%) и старческого возраста (9%). В исследуемой выборке преобладали лица с избыточной массой тела (31,8%) и ожирением 1 степени (33,6%). Более чем у половины пациентов выявлялась отягощённая наследственность по СД 2 типа (54%). Отмечалась высокая распространённость коморбидной патологии, включая АГ (87,2%), дислипидемию (91,5%) и ХБП (32,7%), а также значимая доля атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) (28%).

Лабораторные показатели пациентов с СД 2 характеризовались умеренными нарушениями углеводного обмена (глюкоза 7,96 [7,31;8,90] ммоль/л, HbA1c 7,00 [6,60;7,60] %, инсулин 13,20 [8,65;19,55] мкЕд/мл, С-пептид 820,83 [533,33;1666,65] пмоль/л, HOMA-IR 4,13 [2,77;6,58], HOMA-%β 82,49 [39,44;131,37]), атерогенным липидным профилем (общий холестерин 5,54±1,36 ммоль/л, ХС ЛНП 3,03 [2,60;3,74] ммоль/л, ХС ЛВП 1,50±0,43 ммоль/л, триглицериды 1,70 [1,13;2,20] ммоль/л) и снижением функции почек (СКФ 72,82±18,59 мл/мин/1,73м^2).

С увеличением возраста отмечалось нарастание частоты сердечно-сосудистой патологии, ХБП и закономерные изменения композиционного состава тела, включающие снижение мышечного компонента, активной клеточной массы и фазового угла ($p<0,001$). Выявлены гендерные различия: у мужчин по сравнению с женщинами СД 2 был диагностирован в более молодом возрасте (56,00 [46,00;63,00] против 63,00 [55,75;69,00] лет, $p<0,001$), сопровождался более неблагоприятными изменениями углеводного (глюкоза 8,38 [7,61;9,75] против 7,62 [7,21;8,56] ммоль/л, $p<0,001$; HbA1c 7,30 [6,80;8,20] против 6,80 [6,50;7,30] %, $p<0,001$; HOMA IR (СР) 3,04 [1,50;5,41] против 2,06 [1,08;4,28], $p=0,036$) и пуринового обмена (мочевая кислота 439,58±104,92 против 387,87±102,15 мкмоль/л, $p=0,001$).

Клинические и метаболические особенности фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа

Для выделения фенотипов впервые выявленного СД 2 типа на первом этапе использовался алгоритм, основанный на показателях HOMA-IR, HOMA-%β и уровня HbA1c. Для простоты описания этот способ далее назван нами алгоритмическим. На втором этапе с целью оценки устойчивости предложенной модели фенотипирования выполнен кластерный анализ.

Учитывая, что у части пациентов оценка индексов инсулинорезистентности и функциональной активности β-клеток проводилась на фоне приёма метформина, для исключения возможного влияния терапии на изучаемые показатели был проведен дополнительный анализ с использованием однофакторных и многофакторных регрессионных моделей. Проведённый анализ не выявил независимой ассоциации между приёмом метформина, длительностью его применения и показателями HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP) и HOMA-islet (CP-DM), что определило возможность использования данных индексов для дальнейшей стратификации по фенотипам.

В связи с отсутствием общепринятых пороговых значений показателей HOMA-IR, HOMA-%β и HbA1c для фенотипирования пациентов с СД 2 типа применялись перцентильные пороговые значения, рассчитанные в исследуемой выборке. К инсулинорезистентному фенотипу относили пациентов со значениями HOMA-IR≥75-го перцентиля и HOMA-%β≥75-го перцентиля. Инсулиндефицитный фенотип определялся при сочетании HOMA-%β≤25-го перцентиля, HOMA-IR<75-го перцентиля и HbA1c≥75-го перцентиля. Пациенты, не соответствовавшие критериям инсулинорезистентного и инсулиндефицитного фенотипов, были определены к умеренному метаболическому фенотипу. По результатам фенотипирования среди 211 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа к умеренному метаболическому фенотипу были отнесены 156 (73,9%) пациентов, к инсулинорезистентному – 31 (14,7%), к инсулиндефицитному – 24 (11,4%).

Пациенты инсулинорезистентного фенотипа характеризовались наиболее высокими значениями антропометрических показателей, включая ИМТ, окружность талии, обхват бедер, неблагоприятным составом тела с наибольшим содержанием жировой массы, выраженными метаболическими нарушениями, включая наибольшие значения лептина, триглицеридов и мочевой кислоты, при относительно благоприятных показателях гликемии и HbA1c на момент диагностики СД 2 по сравнению с пациентами инсулиндефицитного и умеренного метаболического фенотипов. Пациенты инсулиндефицитного фенотипа характеризовались более молодым возрастом на момент диагностики СД 2 и более благоприятным составом тела с меньшей долей жировой массы, наиболее низкими значениями С-пептида, индекса HOMA-islet (CP-DM) и наиболее высокими показателями гликемии на момент диагностики СД 2. Пациенты с умеренным метаболическим фенотипом отличались более старшим возрастом на момент постановки диагноза СД 2, более низкими значениями антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии, обхват бедер) и безжирового компонента тела (активной клеточной и скелетно-мышечной массы), более низкими индексами инсулинорезистентности, уровнем триглицеридов при промежуточных значениях остальных метаболических параметров (HOMA-%β, HOMA-islet (CP-DM), глюкозы, HbA1c, мочевой кислоты, лептина) по сравнению с другими фенотипами.

С целью дополнительной верификации фенотипов СД 2 был проведён кластерный анализ. Применение данного метода позволило оценить устойчивость фенотипической стратификации, а также определить, формируются ли сходные группы пациентов при использовании альтернативного подхода к фенотипированию. Для проведения кластерного анализа в качестве переменных были отобраны клинико-лабораторные показатели, потенциально отражающие ключевые различия между фенотипическими группами, а именно: возраст на момент диагностики СД 2, антропометрические характеристики (ИМТ, окружность талии, соотношение ОТ/ОБ), показатели углеводного обмена (глюкоза, HbA1c, инсулин, С-пептид, индексы HOMA-IR и HOMA-%β, а также их варианты, рассчитанные с использованием С-пептида), параметры функции почек (креатинин, СКФ), липидного профиля (общий холестерин, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды), а также наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХБП. Кластер 1 был представлен 57 пациентами (27%) и по клинико-лабораторным характеристикам позволял отнести его к инсулиндефицитному фенотипу, кластер 2 состоял из 54 пациентов (25,6%) и соответствовал инсулинорезистентному фенотипу, кластер 3, являясь наиболее многочисленным, включал 100 пациентов (47,4%) и был сопоставим с умеренным метаболическим фенотипом.

Для оценки возможного влияния сахароснижающей терапии на результаты фенотипической стратификации был проведён дополнительный анализ с раздельным выделением фенотипов у пациентов, получавших метформин, и у пациентов, не получавших сахароснижающую терапию на момент включения в исследование. В обеих подгруппах воспроизводились три основных клинико-патогенетических варианта СД 2 – инсулинорезистентный, инсулиндефицитный и умеренный метаболический, при этом сохранялись структура и характерные для каждого фенотипа клинико-метаболические особенности (рисунок 1).

Анализ частоты коморбидной патологии в различных фенотипических группах пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

В целом, как при алгоритмическом подходе, так и при кластерном анализе, наиболее высокая частота коморбидной патологии, включая АССЗ и ХБП, отмечалась у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом. Данный фенотип, по сравнению с другими подтипами СД 2, характеризовался преобладанием лиц более старшего возраста, что, вероятно, могло в значительной степени определять более высокую распространенность ССЗ и ХБП. В связи с этим для минимизации влияния возраста на выявленные различия был проведён дополнительный анализ среди пациентов только молодого и среднего возраста.

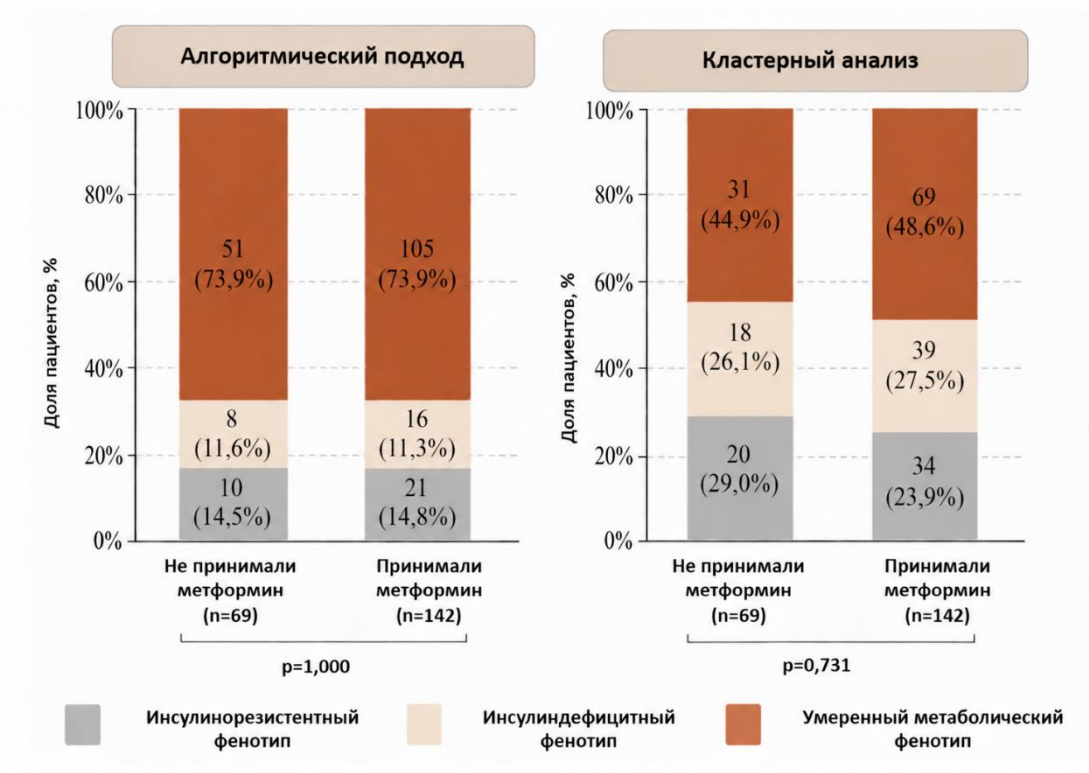


Рисунок 1 – Структура фенотипов, выделенных с помощью алгоритмического и кластерного подходов, в группах пациентов с СД 2, получавших и не получавших метформин

Дифференцированный анализ среди лиц молодого и среднего возраста выявил наиболее высокую распространённость АССЗ – ведущей причины смертности при СД 2 – у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом, что согласуется с метаболическими особенностями данного варианта СД 2. Сохранение наиболее высокой частоты ХБП у пациентов с умеренным метаболическим фенотипом позволяет предположить, что выявленная закономерность не может быть объяснена исключительно возрастом. Вероятно, в данной группе пациентов дополнительное значение имеют и другие факторы, способствующие снижению функции почек.

Изучение генетических полиморфизмов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа с различными фенотипами

С целью изучения ассоциации генетических факторов с различными клиническими вариантами заболевания, проведён анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития СД 2, в различных фенотипических группах пациентов. Распределение частот генотипов большинства исследуемых полиморфизмов генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, за исключением распределения частот генотипов *IRS1* rs2203452 (p=0,03), что, вероятно, связано с особенностями исследуемой выборки, включающей исключительно пациентов с СД 2.

Анализ в фенотипических группах, выделенных по алгоритмическому методу, выявил статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей для полиморфизмов rs77464186 гена *ARAP1* и rs1260326 гена *GCKR*. В рецессивной модели наследования

носительство генотипа АА полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* чаще встречалось у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом СД 2 по сравнению с инсулинорезистентным (87,5% против 61,3%, p=0,037) и умеренным метаболическим (87,5% против 57,5%, p=0,005) фенотипами. В доминантной модели наследования пациенты с инсулинорезистентным фенотипом характеризовались более высокой частотой носительства аллеля С полиморфизма rs1260326 гена *GCKR* по сравнению с пациентами с инсулиндефицитным (96,6% против 64,3%, p=0,010) фенотипом.

Оценка распределения частот генотипов в фенотипических группах, выделенных методом кластерного анализа, показала, что пациенты кластера 1 (инсулиндефицитного фенотипа) чаще являлись носителями рискового аллеля А полиморфизма rs77464186 гена *ARAP1* по сравнению с пациентами кластера 2 (инсулинорезистентного фенотипа) (100% против 90,9%, p=0,045**)** и кластера 3 (умеренного метаболического фенотипа) (100% против 88,1%, p=0,010**)**. В то же время у пациентов кластера 2 (инсулинорезистентного фенотипа) чаще встречался генотип СС варианта rs1260326 гена *GCKR* по сравнению с пациентами кластера 1 (инсулиндефицитного фенотипа) (55,6% против 19,2%, p=0,003). Полученные результаты подтверждают устойчивость выявленных генетических ассоциаций при использовании различных подходов к фенотипированию пациентов.

Особенности системного воспаления у пациентов с различными фенотипами впервые выявленного сахарного диабета 2 типа

Хроническое низкоинтенсивное системное воспаление рассматривается как один из ключевых патофизиологических механизмов развития инсулинорезистентности и может вносить вклад в формирование фенотипической гетерогенности СД 2. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать клинико-метаболические особенности пациентов с впервые выявленным СД 2 в зависимости от уровня вчСРБ (как наиболее изученного маркера системного воспаления) и сравнить его значения при различных фенотипах заболевания.

Для этого мы распределили пациентов на группы в соответствии с общепринятой градацией уровня вчСРБ (низкий (<1 мг/л), средний (1-3 мг/л) и высокий (>3 мг/л)), отражающей различные категории относительного сердечно-сосудистого риска, и проанализировали клинико-метаболические особенности выделенных групп. Медиана уровня вчСРБ у лиц с впервые выявленным СД 2 типа составила 2,82 [0,95;5,01] мг/л, при этом наибольшая доля пациентов (46,7 %) приходилась на группу с высоким значением вчСРБ (>3 мг/л), у 26,9% пациентов уровень вчСРБ соответствовал диапазону 1-3 мг/л, у 26,4% обследованных – значениям <1 мг/л.

У пациентов с уровнем вчСРБ >3 мг/л отмечались более высокие значения ИМТ (33,16±4,85 против 30,31±4,48 и 29,22±4,32 кг/м², p<0,001), окружности талии (109,46±13,16 против 105,11±12,69 и 103,18±13,88 см, p=0,018), доли жировой массы (40,10 [36,17;43,67] против

36,50 [30,12;40,30] и 32,70 [26,93;38,10] %, p<0,001), лептина (16,28 [9,61;21,09] против 11,14 [6,95;18,84] и 7,17 [3,06;17,48] нг/мл, p=0,010), мочевой кислоты (426,98±110,97 против 389,28±93,89 и 375,59±110,54 мкмоль/л, p=0,021), индексов HOMA-IR (4,85 [3,12;8,07] против 3,65 [2,63;5,58] и 3,64 [2,27;5,38], p=0,008), HOMA-IR (CP) (3,33 [1,36;5,27] против 1,99 [0,90;4,02] и 1,78 [0,94;3,18], p=0,006), HOMA-islet (CP-DM) (69,43 [43,10;136,76] против 58,22 [35,42;109,56] и 45,52 [32,88;78,96], p=0,028) по сравнению с пациентами со средним (1-3 мг/л) и низким (<1 мг/л) уровнем вчСРБ.

Уровень вчСРБ в группах лиц с СД 2, выделенных алгоритмическим методом, был наиболее высоким у пациентов с инсулинорезистентным фенотипом (4,09 [1,77;5,93] мг/л) по сравнению с инсулиндефицитным (1,84 [1,12;5,00] мг/л) и умеренным метаболическим (2,66 [0,82;4,93] мг/л) фенотипами (p=0,068). Анализ уровня вчСРБ в фенотипических группах, полученных кластерным методом, показал сопоставимый результат: наибольшие значения отмечались в кластере 2 (инсулинорезистентном фенотипе) (4,76 [1,86;7,30] мг/л), наименьшие – в кластере 1 (инсулиндефицитном фенотипе) (1,55 [0,61;3,46] мг/л), кластер 3 (умеренный метаболический фенотип) занимал промежуточное положение (2,78 [0,96;4,58] мг/л) (p<0,001) (рисунок 2).

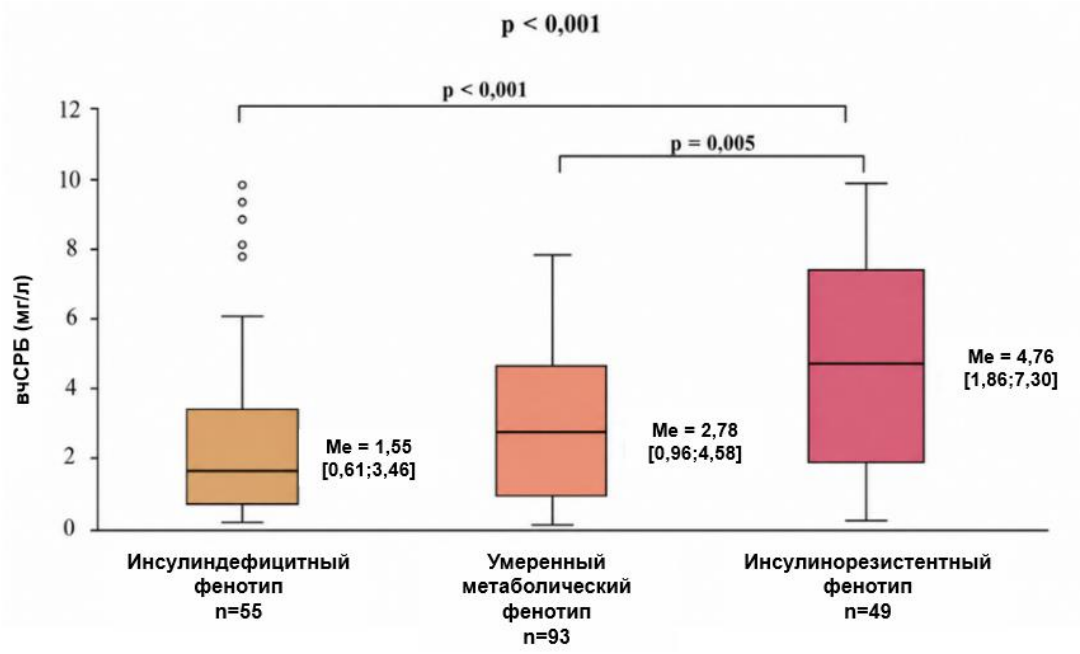


Рисунок 2 – Уровень вчСРБ у пациентов с различными фенотипами СД 2 типа

Особенности достижения гликемического контроля у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Через 6 месяцев от момента постановки диагноза СД 2 типа проведена оценка достижения целевого уровня HbA1c по данным медицинской документации или контрольного визита. Из 211 пациентов, включённых в исследование, в анализ вошли 136 пациентов, у которых были

доступны результаты определения HbA1c. В качестве конечной точки исследования рассматривали достижение целевого уровня HbA1c менее 7% (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями).

Для изучения влияния клинико-метаболических показателей на вероятность достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев анализировались исходные клинико-лабораторные параметры, полученные на момент постановки диагноза СД 2 типа, за исключением индексов HOMA-IR, HOMA-%β, HOMA-IR (CP), HOMA-islet (CP-DM), уровней вчСРБ, лептина и адипонектина, которые определялись на момент включения в исследование. Для оценки возможного влияния терапии метформином на перечисленные показатели выполнен регрессионный анализ. Независимой ассоциации между приемом метформина, продолжительностью терапии и указанными параметрами выявлено не было, что позволило рассматривать полученные значения как близкие к исходным характеристикам раннего периода СД 2 типа.

Доля пациентов, получавших метформин на момент включения в исследование, статистически значимо не различалась между группами пациентов, достигших и не достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев (p=0,484). По данным амбулаторной медицинской документации всем пациентам после установления диагноза СД 2 типа лечащими врачами была назначена терапия метформином, однако в течение 6 месяцев у 15,4% пациентов (n=21) была проведена интенсификация лечения с добавлением второго препарата (препараты сульфонилмочевины, иДПП-4 или ингибиторы НГЛТ-2). Сравнительный анализ показал, что интенсификация терапии чаще проводилась у пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, по сравнению с группой, не достигшей целевых значений (18,7% и 3,4% соответственно, p=0,046). С учётом выявленных данных, этот фактор принимался во внимание при проведении дальнейшего анализа.

Несмотря на высокую частоту достижения целевого уровня HbA1c (78,7%), значимая доля пациентов (21,3%) сохраняла недостаточный гликемический контроль.

Для определения вероятности достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев у пациентов с впервые выявленным СД 2 была разработана прогностическая модель ($p<0,001$), описываемая уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z = 3,263 + 0,073*X_{\text{Возраст на момент диагностики СД 2 типа}} - 0,059*X_{\text{Окружность талии}} - 0,145*X_{\text{индекс HOMA-IR}} + 0,013*X_{\text{индекс HOMA-\%β}}$$

При увеличении возраста на момент диагностики СД 2 типа на 1 год шансы достижения целевого уровня HbA1c повышались в 1,08 раза. При увеличении окружности талии на 1 см шансы достижения цели снижались в 0,94 раза. При увеличении индекса HOMA-IR на 1 единицу

шансы достижения целевого уровня HbA1c снижались в 0,87 раза. При увеличении индекса HOMA-%β на 1 единицу шансы достижения цели возрастали в 1,01 раза (рисунок 3). Площадь под ROC-кривой составила 0,841 (95% ДИ: 0,771-0,911; p<0,001). При пороговом значении вероятности P≥80,8% прогнозировалась высокая вероятность достижения целевого уровня HbA1c. Чувствительность модели – 77,1%, специфичность – 81,5%.

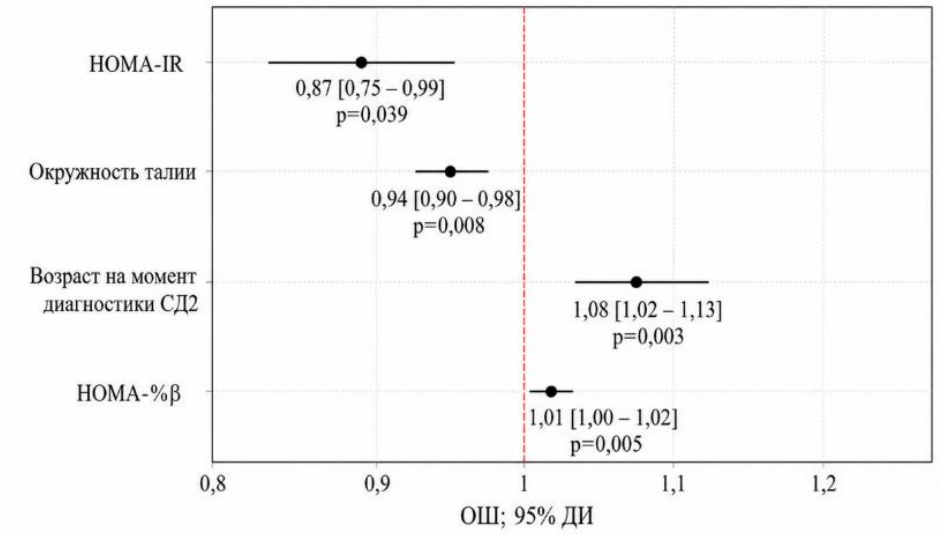


Рисунок 3 – Отношения шансов с 95% ДИ предикторов достижения целевого уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа

Учитывая более высокую частоту интенсификации терапии у пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, данный фактор был включён в регрессионный анализ, однако не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с достижением целевых показателей ни в однофакторной, ни в многофакторной модели.

Анализ достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах СД 2, выделенных на основании алгоритмического подхода, выявил, что наименьшая частота достижения цели отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом, наибольшая – в группе умеренного метаболического фенотипа (p<0,001) (рисунок 4). При сравнении фенотипов, сформированных методом кластерного анализа, наименьшая частота достижения целевого уровня HbA1c наблюдалась в инсулинорезистентном кластере, наибольшая – в кластере с умеренными метаболическими нарушениями (p<0,001) (рисунок 5).

Для оценки особенностей лечебной тактики с учетом фенотипической принадлежности пациентов по данным амбулаторной медицинской документации дополнительно был проведён сравнительный анализ частоты интенсификации и структуры сахароснижающей терапии в течение 6 месяцев после постановки диагноза СД 2 типа. Независимо от использованного метода фенотипирования, наиболее высокая частота интенсификации терапии отмечалась у пациентов с инсулиндефицитным фенотипом. При этом в структуре сахароснижающей терапии данной

группы преобладали препараты, усиливающие секрецию инсулина, прежде всего ингибиторы ДПП-4. Однако выявленные различия не достигали уровня статистической значимости.

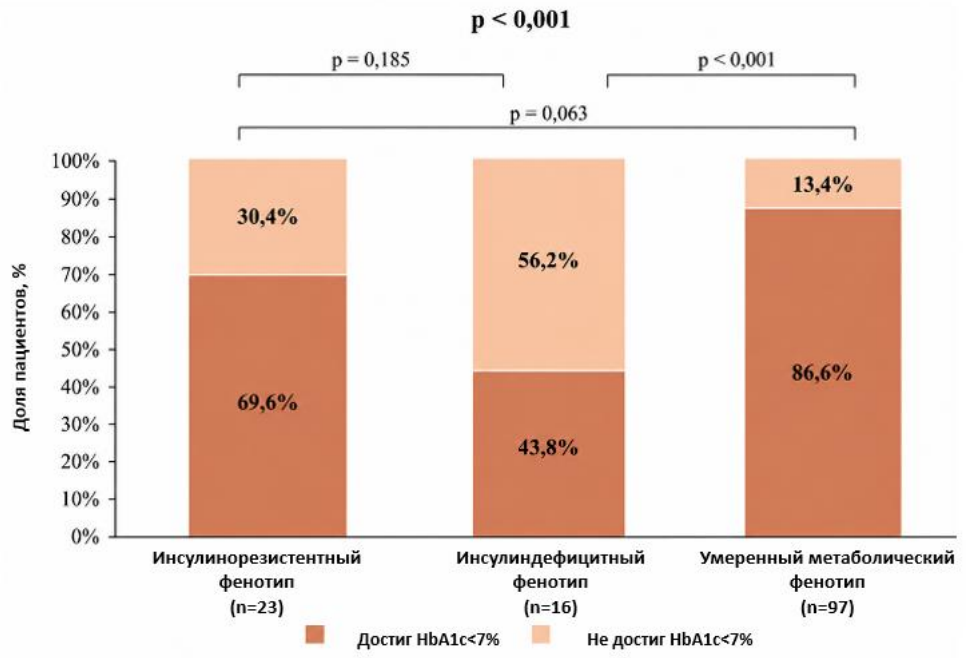


Рисунок 4 – Частота достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах пациентов с СД 2 типа, выделенных на основе алгоритмического метода

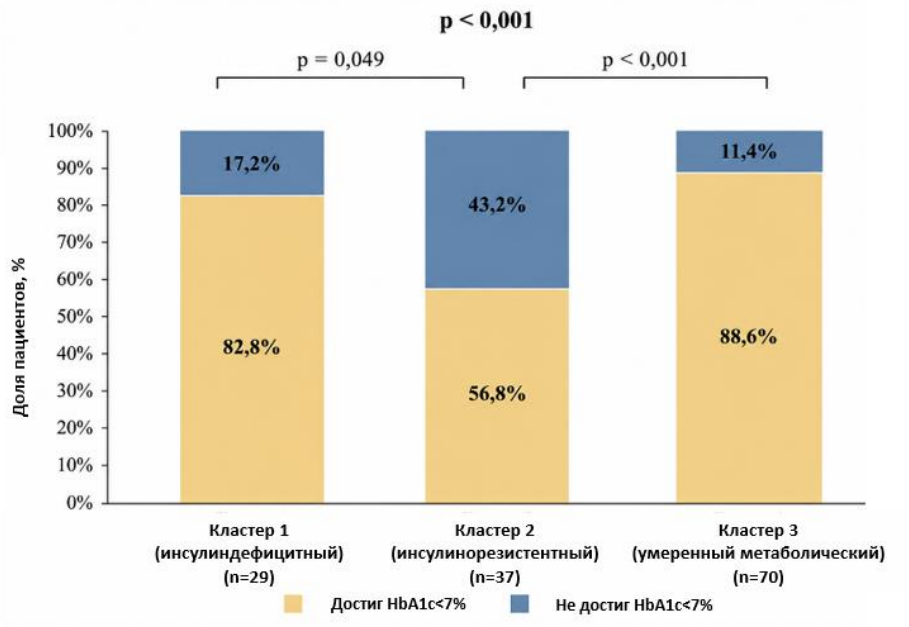


Рисунок 5 – Частота достижения целевого уровня HbA1c в фенотипических группах пациентов с СД 2 типа, выделенных на основе кластерного анализа

На основании результатов, полученных в настоящем исследовании, нами разработан и предложен алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным СД 2 (рисунок 6),

который может рассматриваться как удобный клинический инструмент для выбора персонализированной тактики ведения и оценки индивидуального прогноза.

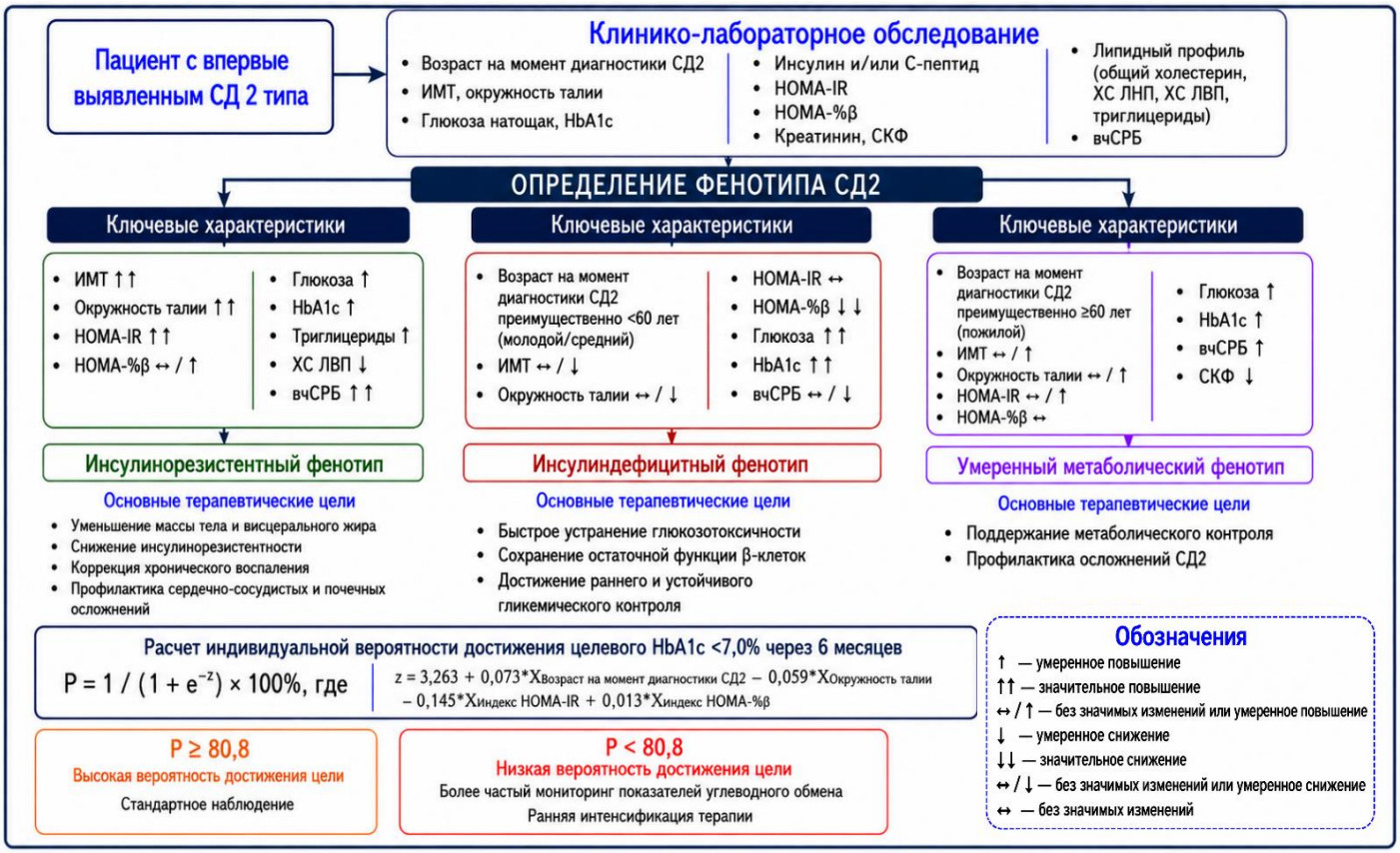


Рисунок 6 – Алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

ВЫВОДЫ

1. С помощью алгоритмического и кластерного подходов идентифицированы сопоставимые по клинико-метаболическим характеристикам три фенотипа впервые выявленного сахарного диабета 2 типа: инсулинорезистентный (25,6%) – с выраженным преобладанием жирового компонента состава тела и тяжёлыми метаболическими нарушениями; инсулиндефицитный (27%) – с более молодым возрастом на момент постановки диагноза, меньшей долей жировой массы, высокой гликемией в дебюте и снижением секреторной функции β-клеток; умеренный метаболический (47,4%) – с поздним началом заболевания, возраст-ассоциированными изменениями состава тела и относительно благоприятным метаболическим профилем.

2. Полиморфизм rs1260326 гена *GCKR* (генотип CC) ассоциирован с инсулинорезистентным фенотипом впервые выявленного сахарного диабета 2 типа, полиморфный маркер rs77464186 гена *ARAP1* (аллель A) – с инсулиндефицитным фенотипом.

3. Инсулинорезистентный фенотип впервые выявленного сахарного диабета 2 типа характеризуется высоким уровнем вчСРБ, отражающим выраженное системное воспаление у данной группы пациентов.

4. Вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа возрастает с увеличением возраста на момент диагностики заболевания и функциональной активности β-клеток (по HOMA-%β), снижается при увеличении окружности талии и выраженности инсулинорезистентности (по HOMA-IR).

5. Инсулиндефицитный и инсулинорезистентный фенотипы впервые выявленного сахарного диабета 2 типа ассоциированы с повышенной вероятностью недостижения целевого уровня гликированного гемоглобина через 6 месяцев.

6. Разработан алгоритм фенотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа для персонализированного выбора лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с впервые выявленным СД 2 целесообразно проведение расширенного клинико-лабораторного обследования с оценкой возраста на момент диагностики заболевания, индекса массы тела, окружности талии, уровня глюкозы натощак, HbA1c, инсулина и/или С-пептида с расчетом индексов HOMA-IR и HOMA-%β, липидного профиля (общего холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов), уровня вчСРБ для фенотипирования и выбора персонализированного подхода к лечению на основе разработанного алгоритма.

2. Для количественной оценки индивидуальной вероятности достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев от момента диагностики СД 2 может быть использована предложенная прогностическая модель.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования целесообразно направить на расширение спектра изучаемых генетических маркеров, включая формирование полигенных шкал риска, а также интеграцию клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных для совершенствования методов индивидуального прогнозирования течения СД 2.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Современные представления о фенотипах сахарного диабета 2-го типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, **Д. Р. Исламова**, Р. М. Набиуллина // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 16. – С. 169-176.

2. Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / **Д. Р. Исламова**, Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева // Эффективная фармакотерапия. – 2026. – Т. 22, № 12. – С. 6–13.

3. Персонализированная терапия сахарного диабета 2-го типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, **Д. Р. Исламова** // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 73-79.
4. Генетические аспекты сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, **Д. Р. Исламова**, М. С. Медведева // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 14-18.
5. Роль включения однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов - кандидатов углеводного и жирового обмена в прогностические шкалы риска развития сахарного диабета 2 типа / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Е. В. Валеева, Т.А. Киселева, **Д. Р. Исламова** // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 47-56.

Список работ, опубликованных в других изданиях и материалах конференций

1. Новые подходы к стратификации пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, **Д. Р. Исламова**, И. Х. Валеева // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, № 5. – С. 84-92.
2. Изучение генетических предикторов сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, С. Ю. Гармонов, **Д. Р. Исламова**, К.Б. Хасанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2026. – Т. 25, № S3. – С. 45-46.
3. Взаимосвязь полиморфизмов rs3802177 гена *SLC30A8* и rs17782313 гена *MC4R* с развитием ранних нарушений углеводного обмена / Ю. И. Аксенова, **Д. Р. Исламова**, В. Д. Старикова // Белые цветы : Сборник тезисов XII Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 80-летию победы в Великой Отечественной войне, Казань, 09–11 апреля 2025 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2025. – С. 1058-1059.
4. Характеристики фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа / **Д. Р. Исламова**, А. А. Терехова, Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева // Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии : Материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции, Нижний Новгород, 12 апреля 2025 года. – Нижний Новгород: ООО "Терра Инкогнита НН", 2025. – С. 14.
5. Клинико-метаболические особенности различных фенотипов впервые выявленного сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, **Д. Р. Исламова**, И. Х. Валеева // Сахарный диабет - неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия : Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием, посвященный 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов, эндокринологической службы РФ и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра, Москва, 27–30 мая 2025 года. – Москва: ООО "Типография "Печатных Дел Мастер", 2025. – С. 189.
6. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с различными фенотипами сахарного диабета 2 типа / **Д. Р. Исламова**, А. А. Терехова // Сердечно - сосудистые исходы эндокринной патологии : Материалы III межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Ростов-на-Дону, 20 марта 2025 года. – Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2025. – С. 53-56.
7. Фенотипические характеристики пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева, **Д. Р. Исламова**, С. Ю. Гармонов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S6. – С. 60-61.
8. Взаимосвязь полиморфизмов генов жирового и углеводного обменов с показателями моделей HOMA у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Т. А. Киселева, **Д. Р. Исламова** // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике : Сборник тезисов IV Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 22–24 мая 2024 года. – Москва: ООО "Типография "Печатных Дел Мастер", 2024. – С. 27.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026621734 Российская Федерация. База данных клинико-генетических характеристик пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа : заявл. 02.04.2026 : опубл. 16.04.2026 / **Д. Р. Исламова**, Т. А.

Киселева, Ф. В. Валеева ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622297 Российская Федерация. База данных "Полиморфизмы генов-кандидатов жирового и углеводного обменов у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена" : № 2024621996 : заявл. 20.05.2024 : опубл. 27.05.2024 / К. Б. Хасанова, Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева, М. С. Медведева, **Д. Р. Исламова**; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
АСТ – аспартатаминотрансфераза
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ДПП-4 –дипептидилпептидаза-4
ИМТ – индекс массы тела
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
HbA1c – гликированный гемоглобин
HOMA-%β – индекс функциональной активности β-клеток, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment
HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment
HOMA-IR (CP) – индекс инсулинорезистентности, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment с использованием С-пептида
HOMA-islet (CP-DM) – индекс функциональной активности β-клеток, рассчитанный по модели Homeostasis Model Assessment с использованием С-пептида