

На правах рукописи

Омарова Наира Хабибулаевна

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА
РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Махачкала 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Солтаханов Эльдар Магомедрашидович, к.м.н., доцент

Научный консультант:

Маммаев Сулейман Нураттинович, д.м.н., профессор

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна - д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Каронова Татьяна Леонидовна - профессор кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита диссертации состоится «12» ноября 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.06 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу 125445, г. Москва, ул. Беломорская, дом 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: <https://rmapo.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета _____ Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

По данным Федерального регистра за 10 лет с 2013 по 2023 год количество пациентов сахарным диабетом (СД) в России увеличилось на 28,5%. Основными причинами смерти людей с СД являются макрососудистые осложнения (МСО) этого заболевания — инфаркты и инсульты [Вишневский А., 2011; Алиева З., 2012]. Широко распространённый дефицит витамина D (Vit_D) также ассоциирован с риском развития ССЗ [Сытая Ю.С., 2022]. Однако прямой зависимости между восполнением уровня витамина D и положительной динамикой течения ССЗ не выявлено, что позволило предположить возможную вовлечённость полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) в реализацию протективной функции витамина D в отношении сердечно-сосудистой системы [Bage I.J. и др., 2023].

В этой связи проведено исследование по изучению ассоциации таких полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2 типа). Наличие взаимосвязи специфических сочетаний полиморфизмов VDR с МСО СД2 различной тяжести позволит глубже понять природу влияния недостаточности витамина D на развитие МСО и сформировать критерии ранней диагностики, лечения и профилактики тяжёлых МСО СД2.

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы по изучению полиморфизмов VDR исследуют частоту встречаемости одиночных полиморфизмов VDR и их ассоциацию с различными патологическими процессами [Kemanci A.; N.A. Morrison; Tabaei S., 2022]. До настоящего времени исследования сочетаний наиболее часто встречающихся полиморфизмов VDR, характерные для реальной практики, а также ассоциации тяжести проявления МСО СД2 типа с определёнными сочетаниями этих вариантов комбинаций не изучались. С учётом вышеизложенного сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Формирование групп риска по развитию атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД2 типа на основании изучения влияния полиморфных вариантов гена рецептора витамина D.

Задачи исследования

1. Оценить обеспеченность витамином D у пациентов с СД2 типа.
2. Установить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена VDR у пациентов с СД2 типа.
3. Определить влияние различных полиморфных вариантов гена VDR на показатели углеводного обмена у пациентов с СД2 типа.
4. Охарактеризовать поражение коронарных артерий и проанализировать липидный спектр у пациентов с СД2 типа.
5. Выявить связь между различными сочетаниями полиморфных вариантов гена VDR и характером поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа.

Объект и предмет исследования

Объект исследования — больные с СД2 типа, госпитализированные с макрососудистыми осложнениями со стороны коронарных артерий.

Предмет исследования – полиморфные варианты гена VDR и количество поражённых атеросклерозом коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов с СД2 типа.

Научная новизна результатов исследования

Установлено, что сочетание генотипов полиморфизмов *TaqI*, *BsmI* гена VDR повышает риск развития однососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа в 33,8 раза.

Доказано, что сочетание генотипов полиморфизмов *TaqI*, *FokI*, *BsmI* гена VDR повышает риск развития многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа в 25,1 раза.

Установлено, что повышенный уровень триглицеридов, гликированного гемоглобина в сочетании с дефицитом витамина D повышает риск развития макрососудистых осложнений со стороны коронарных артерий у пациентов с СД2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция, позволяющая расширить представление о факторах риска развития макрососудистых осложнений коронарных артерий при СД2 типа.

Решена научная задача по выявлению комбинаций генетических полиморфизмов гена VDR при однососудистых и многососудистых поражениях коронарных артерий у пациентов с СД2 типа.

Доказано, что выявление комбинаций полиморфизмов гена VDR позволяет более детально изучить генетические маркеры, ассоциированные с развитием атеросклеротического процесса, что имеет важное значение для своевременного обнаружения изменений в коронарных артериях у пациентов с СД2 типа.

Алгоритм генетического исследования дополняет существующие методы скрининга и может стать основанием для переоценки риска сердечно-сосудистых осложнений на высокий у пациентов в СД2 типа. Это позволит на раннем этапе выделять группы высокого риска и своевременно воздействовать на модифицируемые факторы риска атеросклероза с целью улучшения прогноза заболевания.

Методология и методы исследования

Методология исследования планировалась в соответствии с современными принципами научного познания и целью исследования. Работа базировалась на принципах доказательной медицины. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Анализ полученных данных проведён с использованием общепринятых статистических методов анализа, непараметрических методов и программ, что обеспечило достоверность выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций. Полученные в ходе статистической обработки данные послужили основой для создания критериев (системы правил) для отбора пациентов в группы риска.

Основные положения выносимые на защиту

1. Доказано, что характер макрососудистых осложнений при СД2 типа (одно- и многососудистые поражения коронарных артерий) ассоциирован с повышением уровня триглицеридов и наличием определенных полиморфизмов гена VDR у пациентов с СД2 типа
2. Установлено, что у пациентов с СД2 типа наличие генотипа *tt* полиморфизма *TaqI* и *bb* полиморфизма *BsmI* (*tt+bb*), либо генотипов *TT* или *Tt* полиморфизма *TaqI* гена VDR ассоциируется с повышенным риском однососудистого поражения коронарных артерий.
3. Установлено, что у пациентов с СД2 типа риск развития многососудистого поражения коронарных артерий повышается при следующих сочетаниях генотипов:

ТТ или Тt (*TaqI*) в сочетании с ff (*FokI*) (ТТ+ff, Тt+ff); ТТ или Тt (*TaqI*) в сочетании с FF или Ff (*FokI*) (ТТ+FF, ТТ+Ff, Тt+FF, Тt+Ff); ТТ или Тt (*TaqI*) в сочетании ВВ или Вb (*BsmI*) (ТТ+FF+ВВ, ТТ+FF+Вb, ТТ+Ff+ВВ, ТТ+Ff+Вb, Тt+FF+ВВ, (Тt+FF+Вb, Тt+Ff+ВВ, Тt+Ff+Вb).

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы

Достоверность результатов данного исследования достигнута достаточным количеством участников исследования (161 пациент), статистической значимостью полученных результатов с использованием сертифицированных статистических программ IBM SPSS Statistics 27.0.1.1., STATISTICA 14.0.0.15. в соответствии с инструкцией к его применению. Проведение данного диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол № 33 от 12.10.2018г.

Тема диссертации утверждена на совместном заседании центральной проблемной комиссии и ученого совета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России от 25.10.2018г. протокол № 1, в окончательной редакции после корректировки темы от 18.05.2023г. протокол № 3.

Достоверность полученных результатов подтверждается актом проверки первичного материала (утверждён 16.10.2024 года).

Официальная апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральной научной конференции Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 3 от 7.03.2025г.

Основные положения диссертационной работы представлены на IV (XXVII) Национальном конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2021г.), международном медицинском форуме Вузовская наука (г. Москва, Россия, 2021г.), Китайско-Российском форуме молодых учёных "Последние достижения в области эндокринологии — 2021" (г.Махачкала, Россия, 2021г.), научно- практической конференции «Междисциплинарные вопросы клиники внутренних болезней» (г.Москва, Россия, 2022г.), III конференции «Фундаментальная и клиническая

диабетология в 21 веке: от теории к практике», LXXVI всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей, 2023г; международном медицинском форуме «Вузовская наука» (г.Москва, Россия, 2024г); X (XXXI) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (г. Москва, Россия, 2025г).

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор лично провёл анализ состояния научной проблемы на основании международных и отечественных данных литературы, сформулировал цель, задачи, методологию всех этапов проводимого исследования и дизайн диссертационной работы, лично формировал выборки пациентов, принимал непосредственное участие в сборе клиничко-анамнестических данных, подготовке базы данных пациентов, выполнении обработки, систематизации, анализе, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, оформлении публикаций и научных докладов по теме.

Внедрение результатов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс для студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 16.10.2024г.). Основные положения, выводы и практические рекомендации используются в работе ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии им. А.Махачева» (акт внедрения от 2.12.2024г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология согласно п.3: «Исследование аспектов цитогенетики эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров пред-расположенности, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний, обоснование персонализированного подхода в терапии.» и п.6 «Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии

эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.» направлений исследований по данной специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из которых 3 – в рецензируемых научных изданиях, включённых в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 146 листах печатного текста, включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиография состоит из 203 источников (из них 17 отечественных и 186 зарубежных). Работа содержит 39 рисунков (из них 32 в приложениях) и 47 таблиц (из них 36 в приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами настоящее исследование выполнено на базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие пациенты, проходившие плановое обследование и лечение на базе ГБУ РД «НКО «Дагестанского центра кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии им. А. Махачева» г. Махачкала в отделениях ХИБС, КХО, кардиологии, РХА с 2018 по 2022 г (n-161). На той же базе выполнялась молекулярно-генетическая диагностика. Последняя выполнялась и на базе диагностической лаборатории научно-исследовательского института экологической медицины ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Критерии включения: согласие на участие (согласно Хельсинской декларации от 1964 г. (последний пересмотр в 2013 г); наличие или отсутствие у пациента диагноза СД2; наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий, пациенты старше 18 лет. Критерии невключения: отсутствие подписанного информированного согласия; наличие онкологических, острых соматических, инфекционных и системных заболеваний соединительной ткани, патологии щитовидной железы (в том числе

субклинический гипотиреоз), неконтролируемой артериальной гипертонии, клинически значимой патологии печени и почек, тяжёлых хронических осложнений СД; приём препаратов, содержащих витамин D, соли кальция.

Для достижения цели исследования были сформированы пять групп исследуемых (табл. 1): контрольная группа (Гр₀): люди без признаков ССЗ и нарушения углеводного обмена – 23 чел.; группа 1 (Гр₁): пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий, без СД2 типа – 19 чел.; группа 2 (Гр₂): пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий без СД2 типа – 38 чел.; группа 3 (Гр₃): пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий и СД2 типа – 45 чел. группа 4 (Гр₄): пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий и СД2 типа – 36 чел. (таб.1).

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2. Во всех группах исследуемых оценивались анамнестические параметры: сопутствующая патология, сахароснижающая терапия и терапия атеросклероза, стаж СД2 типа и ИБС у соответствующих больных.

Таблица 1 – Критерии формирования подгрупп

Критерий формирования группы	Гр ₀	Гр ₁	Гр ₂	Гр ₃	Гр ₄
СД2	-	-	-	+	+
Стеноз коронарных артерий	-	1	2	1	2

Примечание: 1 - однососудистое поражение коронарных артерий, 2 – многососудистое поражение коронарных артерий.

Для оценки углеводного обмена у всех участников определялись показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы крови натощак. HbA1c определялся на анализаторе Virant II Turbo методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, Bio-Rad Laboratories, г. Москва. Нормативные значение: менее 6,0%. Уровень глюкозы плазмы определялся глюкозооксидазным методом реактивами фирмы «Beckman» (США) на приборе Synchron CX9ALX (Beckman, США), единицы измерения – ммоль/л. Нормативные значения 3,3 - 6,1 ммоль/л.

Триглицериды определялись стандартным ферментативным методом на аппарате UniCel D*С 800 (США). Критерии

дислипидемии определялись согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов для больных с ИБС.

Таблица 2 – Состав исследуемых групп по полу и возрасту

Пара метр /Группа	Гр ₀ (n=23)	Гр ₁ (n=19)	Гр ₂ (n=38)	Гр ₃ (n=45)	Гр ₄ (n=36)	Р
	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	
Возраст, лет	61,0 [51,0;67,0]	64,0 [59,0;69,0]	60,0 [55,5;65,0]	63,5 [59,0;69,0]	61,5 [55,0;70,0]	>0,05
Пол, м/ж	14/9	8/11	6/32	14/31	12/24	>0,05
стаж СД2, лет	-	-	-	6,0 [6,0;7,0]	7,0 [6,0;9,0]	>0,05

Уровень Vit_D определялся в плазме венозной крови с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа крови на аппарате Cobas 800, компании Roche. Нормативные значения: дефицит витамина D <20 нг/мл; недостаточность витамина D от 20 до 30 нг/мл; адекватные уровни витамина D 30-100 нг/мл. (Согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D» 2017г.). У всех исследуемых определялись полиморфные варианты гена VDR. Выделение геномной ДНК осуществлялось из 100 мкл периферической крови с использованием коммерческого набора Проба-Рапид-Генетика (ДНК-технология, Россия). Взятие цельной периферической крови проводилось в вакуумные пластиковые пробирки с добавленной в качестве антикоагулянта соли этилендиамин-тетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Генотипирование полиморфных сайтов гена VDR (*FokI* (rs2228570, A ⇒ G) *BsmI* (rs1544410, G ⇒ A), *TaqI* (rs731236, T ⇒ C)) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ПЦР-РВ.

Для оценки количества поражённых коронарных артерий всем исследуемым проведена ангиография коронарных артерий с оценкой количества поражённых атеросклерозом сосудов, согласно клиническим рекомендациям РФ, «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2018-2020 г. Процедуру проводили трансрадиальным доступом по методике М. Judkins и соавторов (1968) с контрастным

веществом «омнипак». Съёмка коронарных артерий проводилась с частотой 25 кадров/секунду. Использовалась ангиографическая установка General Electric.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с методами непараметрического анализа (программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.1 (IBM Corporation) и STATISTICA 14.0.0.15 (StatSoft.Inc). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для нахождения решающих правил, с помощью пакета SPSS, применяли алгоритм RANFOR (случайный лес) и TREE (деревья классификации). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Если значение этого критерия превышает табличное критическую точку для $p=0,001$, то имеет место статистическая значимость. Для оценки диагностической значимости признаков при прогнозировании определённого исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. Качество модели оценивалось исходя из площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой, 95% доверительным интервалом уровня статистической значимости.

В данной работе были использованы алгоритм «Дерево решений», метод CRT (Classification And Regression Trees) и алгоритм «ROC анализ», дающий дополнительные инструменты для анализа построенных моделей и их верификации. Статистическая обработка данных генетических полиморфизмов проведена с использованием программы «SPSS 28.0.1.1 for Windows» («SPSS, Inc», США). Проведён классический молекулярно-эпидемиологический анализ по сопоставлению встречаемости аллелей и генотипов у пациентов всех групп, включая контрольную. Для выявления ассоциации между заболеванием и генотипом использовали мультипликативную и аддитивную модели наследования. Сравнивали распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и контроля или между подгруппами больных.

Результаты исследования

Анализ результатов биохимических показателей

Статически значимые различия по показателям уровня ТГ, глюкозы натощак и HbA1c выявлены между Gr₀ и Gr₃, Gr₀ и Gr₄. Также выявлены значимые различия по уровню глюкозы натощак и показателю HbA1c между Gr₁ и Gr₃, Gr₁ и Gr₄, Gr₂ и Gr₃, а также Gr₂ и Gr₄. Статической значимости между группами по показателю уровню кальция и витамина D не выявлено.

Таблица 3 - Сравнение групп исследования по показателям углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена

Показатель/ Группа	Gr ₀ (n=23)	Gr ₁ (n=19)	Gr ₂ (n=38)	Gr ₃ (n=45)	Gr ₄ (n=36)	p* значение
	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	Median [Q1;Q3]	
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,2; 2]	1,9 [1,6; 2,8]	2 [1,6; 2,7]	2,3 [1,7; 3,5]	2,4 [1,6; 3,85]	P ₀₃ =0,015 P ₀₄ =0,010
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,3 [4,9; 5,6]	4,8 [4,5; 5,5]	5,1 [4,9; 5,6]	8,3 [5,3; 10,6]	8 [5,9;10]	P ₀₃ =0,008 P ₀₄ , P ₁₃ , P ₁₄ , P ₂₃ , P ₂₄ =0,001
HbA1c, %	5,7 [5,5; 5,9]	5,5 [5,2; 5,8]	5,5 [5,4; 5,7]	7,5 [6,2; 9,4]	8,25 [6,95; 9,85]	P ₀₃ , P ₀₄ , P ₁₃ , P ₁₄ , P ₂₃ , P ₂₄ =0,001
Каль- ций, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,4 [2,2; 2,4]	2,4 [2,3; 2,4]	2,4 [2,3; 2,5]	2,4 [2,3; 2,45]	P>0,05
Vit_D, нг/мл	12,3 [9,3; 19,6]	18 [11,8; 21,6]	12,95 [11;17,3]	13,6 [10,2;20,6]	16,15 [11,1;21,1]	P>0,05

Примечание: значение p без индекса означает «статистическая значимость во всех парах групп». ТГ – триглицериды, HbA1c – гликированный гемоглобин, Vit_D – витамин D.

*Все перечисленные значения P для глюкозы плазмы и HbA1c равны 0,001.

Группы 3 и 4 (пациенты с СД2 типа) статистически значимо отличались от групп без СД2 типа по уровням гликированного гемоглобина и гликемии натощак. Эти же группы продемонстрировали статистически значимо более высокий уровень ТГ по сравнению со всеми другими группами. Внутри групп пациентов с СД2 типа(группы 3-4) различий в уровне ТГ выявлено не было. Поскольку изучалось сочетанное воздействие нескольких факторов риска на МСО СД2 , на первом этапе выявлены наиболее значимые факторы: уровень ТГ, уровень витамина D и HbA1c.

Была определена степень значимости этих переменных, и рассчитано отношение шансов. Для групп 3 и 4 этот показатель оказался выше по сравнению к контрольной группе (группа 0) в 15,5 и 648,6 раза соответственно, что указывает на высокий риск развития атеросклероза в этих группах.

Сравнительный анализ в Gr_0 и Gr_3 показал, что однососудистое поражение коронарных артерий ассоциировано со следующими сочетаниями факторов риска:

с уровнем ТГ, равным или превышающим 2,75 ммоль/л, с уровнем витамина D выше 9,3 нг/мл или с уровнем ТГ выше 2,7 ммоль/л.

Сравнительный анализ в Gr_0 и Gr_4 показал, что многососудистое поражение коронарных артерий ассоциировано со следующими сочетаниями факторов риска:

с уровнем витамина D, равным или превышающий 9,8 нг/мл с уровнем HbA1c более 7,7% или с уровнем витамина D выше 9,85 нг/мл, уровнем ТГ выше 2,15 ммоль/л и уровнем HbA1c, равным или превышающим 5,4 % или с уровнем витамина D выше 9,85 нг/мл при уровне HbA1c более 5,9%.

Ассоциация различных полиморфных вариантов гена VDR с риском развития с СД2 типа.

Сравнительный анализ контрольной группы и группы с СД2 типа.

При сравнительном анализе генетических параметров в контрольной группе и в группе с СД2 типа выявлены наиболее значимые полиморфизмы: *TaqI*, *BsmI*, *FokI*.

Отношение шансов (OR) = 25,0, 95% ДИ: 6,8 – 91,8, что свидетельствует о в 25,0 раз более высокой вероятности нарушений углеводного обмена в группе с СД2 по сравнению с контрольной группой (Gr_0). Диагностическая точность по таблице сопряжённости 86,5%. Чувствительность (Se) = 0,8, что соответствует 80% вероятности выявления патологии в группе с СД2. Специфичность (Sp) = 0,7. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,8, что позволяет делать прогностический вывод о диагностической значимости модели.

Определение полиморфных вариантов гена VDR

Частота встречаемости полиморфизма *FokI* в выборке: генотип ff (гомозигота по рецессивному генотипу) 50%, генотип Ff (гетерозигота) 42%, генотип FF (гомозигота по доминантному

генотипу) 8%. HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) – статистическая значимость присутствует (табл. 4). Частота встречаемости полиморфизма *BsmI* в выборке: генотип bb (гомозигота по рецессивному генотипу) 15%, генотип Bb (гетерозиготный генотип) 43%, генотип BB (гомозигота по доминантному генотипу) 42%. HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) — статистическая значимость присутствует (Табл. 5).

Таблица 4 - Распределение генотипов полиморфизма *FokI* гена VDR в исследованных группах

Гр	<i>FokI</i>			Итого	HWE (p value)
	1(<i>FF=AA</i>)	2(<i>Ff=AG</i>)	3(<i>ff=GG</i>)		
0	4 (17,4%)	10 (43,5%)	9 (39,1%)	23	0,7
1	2 (10,5%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	19	0,8
2	0 (0%)	15 (39,5%)	23 (60,5%)	38	0,1
3	4 (8,9%)	20 (44,4%)	21 (46,7%)	45	0,8
4	2 (5,6%)	14 (38,9%)	20 (55,6%)	36	0,8
Всего	12 (7,5%)	68 (42,2%)	81 (50,3%)	161	0,7

Таблица 5 - Распределение генотипов полиморфизма *BsmI* (rs1544410 C>A) гена VDR в исследованных группах

Гр	<i>BsmI</i>			Итого	HWE (p value)
	1(<i>BB=AA</i>)	2 (<i>Bb=AG</i>)	3(<i>bb=GG</i>)		
0	9 (39,1%)	8 (34,8%)	6 (26,1%)	23	0,2
1	6 (31,6%)	10 (52,6%)	3 (15,8%)	19	0,7
2	19 (50%)	14 (36,8%)	5 (13,2%)	38	0,4
3	19 (42,2%)	19 (42,2%)	7 (15,6%)	45	0,5
4	15 (41,7%)	18 (50%)	3 (8,3%)	36	0,5
Всего	68 (42,2%)	69 (42,9%)	24 (14,9%)	161	0,3

Частота встречаемости полиморфизма *TaqI* среди обследованных во всей выборке составила: генотипа tt (гомозигота по рецессивному генотипу) 16%, генотипа Tt (гетерозиготный генотип) 40%, генотипа TT (гомозигота по доминантному генотипу) 44%. HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) — статистическая значимость присутствует (табл.6).

Таким образом во всех группах исследования (включая контрольную группу) были выявлены полиморфизмы гена витамина D: *FokI*, *BsmI* и *TaqI*. Наибольшая ассоциация с СД2 типа наблюдалась у полиморфизма *FokI*. Чаще всего у обследованных выявлялась рецессивная гомозигота по полиморфизму *FokI*. Доля пациентов с рецессивной гомозиготой по полиморфизмам *TaqI* и *BsmI* составляла 15%-16% для каждого из них. Наименьшее число обследованных имело доминантную гомозиготу по полиморфизму *FokI*. Практически одинаковая доля обследованных имела доминантные гомозиготы и гетерозиготные варианты по различным полиморфизмам, включая *TaqI*.

Таблица 6 - Распределение генотипов полиморфизма *TaqI* (rs731236 A>G) гена VDR в исследованных группах

Гр	<i>TaqI</i>			Итого	HWE (p value)
	1(<i>TT=TT</i>)	2(<i>Tt=TC</i>)	3(<i>tt=CC</i>)		
0	4 (17,4%)	6 (26,1%)	13 (56,5%)	23	0,1
1	6 (31,6%)	11 (57,9%)	2 (10,5%)	19	0,4
2	25 (65,8%)	10 (26,3%)	3 (7,9%)	38	0,2
3	19 (42,2%)	20 (44,4%)	6 (13,3%)	45	0,8
4	17 (47,2%)	17 (47,2%)	2 (5,6%)	36	0,4
Всего	71 (44,1%)	64 (39,8%)	26 (16,1%)	161	0,1

Определение характера поражения коронарных артерий по данным коронарографии

По результатам проведённой контрастной коронарографии все пациенты разделены по группам в зависимости от наличия одно- или многососудистого поражения коронарных артерий (Табл.1).

Анализ ассоциации степени поражения коронарных артерий с сочетаниями полиморфных вариантов VDR Сравнительный анализ контрольной группы и группы СД2 типа с однососудистым поражением коронарных артерий

При сравнительном анализе исследуемых генетических параметров в группах Гр₀ и Гр₃ выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *BsmI*. Отношение шансов (OR) = 33,8, 95% ДИ: 3,9 – 289,6. Это указывает на то, что вероятность выявления патологии в Гр₃ по сравнению с Гр₀ выше 33,8 раза. Диагностическая точность по таблице сопряжённости 79,4%.

Чувствительность (Se)=0,792, что говорит о вероятности обнаружения патологии - 79%. Специфичность (Sp)= 0,909, означает, что вероятность корректного определения отсутствия патологии составляет 90%. Оценка значимости различий между группами 0 и 3 с учетом воздействия факторов риска показала достоверные различия: точный критерий Фишера $p < 0,05$.

Критерий ϕ для оценки силы связи между ФР и исходом равен 0,53, что согласно экспертной шкале указывает на относительно сильную связь. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,7 (рис.1), что по экспертной шкале, свидетельствует о достаточно хорошем качестве модели.

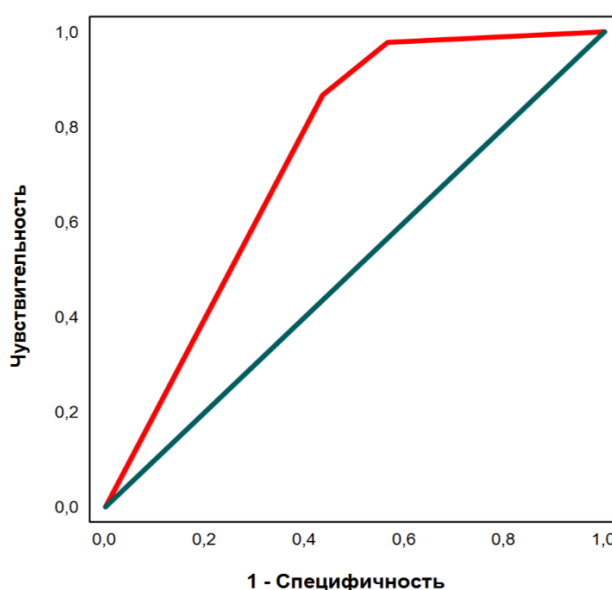


Рисунок 1. ROC кривые для групп Gr_0 и Gr_3

Эти данные позволяют сделать вывод о наличии ассоциации между полиморфными вариантами гена VDR и наличием однососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа (Gr_3)

Сравнительный анализ контрольной группы и группы с СД2 типа с многососудистым поражением коронарных сосудов

При сравнительном анализе генетических параметров в группах Gr_0 и Gr_4 были выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *FokI*, *BsmI*.

Отношение шансов (OR) = 25,1, 95% (ДИ): 5,7 – 110,2. Это указывает на то, что вероятность выявления патологии в группе Gr_4 по сравнению с Gr_0 выше в 25,1 раза. Диагностическая точность по таблице сопряженности 83,1%. Чувствительность (Se) = 0,825, говорит о вероятности обнаружения патологии на уровне 82%. Специфичность (Sp) = 0,842, то есть вероятность корректного

определения отсутствия патологии составляет 84%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,9 (Рис.2) что по экспертной классификации, свидетельствует о достаточном хорошем качестве модели.

Оценка значимости различий между группами Гр₀ и Гр₄ с учетом воздействий ФР показала достоверные различия: точный критерий Фишера $p < 0,05$.

Коэффициент ϕ для оценки силы связи между ФР и исходом равен 0,639, что согласно экспертной шкале указывает на относительно сильную связь.

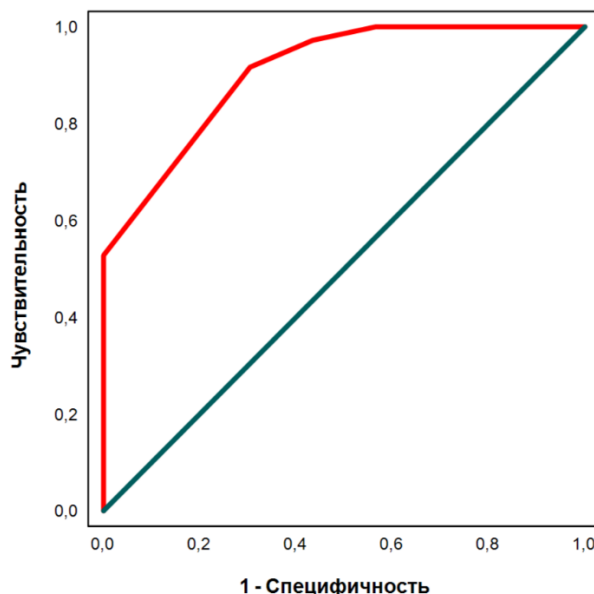


Рисунок 2. ROC кривые для групп Гр₀ и Гр₄

Эти данные позволяют сделать вывод о наличии ассоциации между полиморфными вариантами гена VDR и наличием многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа(Гр₄).

Сравнительный анализ между пациентами с однососудистым поражением коронарных сосудов

При сравнительном анализе генетических параметров в группах Гр₁ и Гр₃ были выявлены наиболее значимые переменные: *BsmI*, *TaqI*, *FokI*,

Отношение шансов (OR) = 3,1, 95% (ДИ): 0,9 – 10,8. Это указывает на то, что вероятность выявления патологии в группе Гр₃ по сравнению с Гр₁ выше в 3,1 раза. Диагностическая точность 70,3%. Чувствительность (Se) = 0,8, говорит о вероятности обнаружения патологии на уровне 80%. Специфичность (Sp) = 0,5. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,64 (Рис.3) что по экспертной классификации, свидетельствует о достаточном хорошем качестве модели.

Оценка значимости различий между группами Гр₁ и Гр₃ с учетом воздействий ФР показала достоверные различия: точный критерий Фишера $p < 0,09$.

Коэффициент ϕ для оценки силы связи между ФР и исходом равен 0,23, что согласно экспертной шкале указывает на относительно среднюю связь. Эти данные позволяют сделать вывод о наличии ассоциации между полиморфными вариантами гена VDR и наличием однососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 (Гр₃).

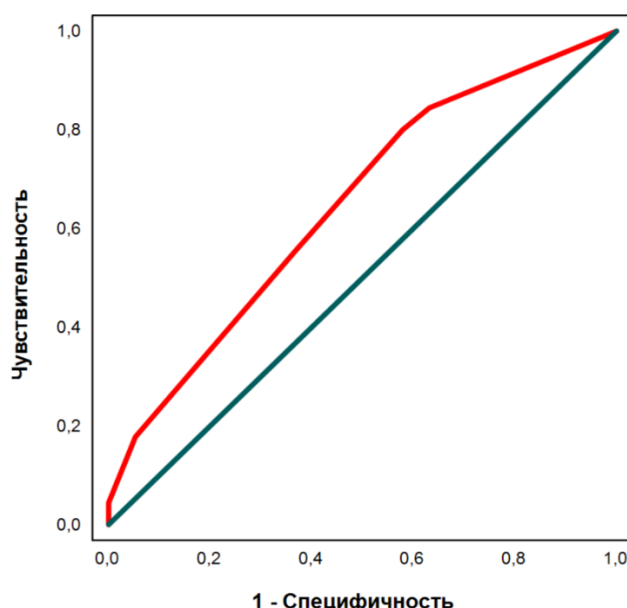


Рисунок 3. ROC кривые для групп Гр₁ и Гр₃

Сравнительный анализ между пациентами с многососудистым поражением коронарных артерий

При сравнительном анализе генетических параметров в группах Гр₂ и Гр₄ были выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *FokI*, *BsmI*.

Отношение шансов (OR) = 2,6, 95% (ДИ): 0,95 – 6,7. Это указывает на то, что вероятность выявления патологии в группе Гр₄ по сравнению с Гр₂ выше в 2,6 раза.

Диагностическая точность по таблице сопряженности 60,8%. Чувствительность (Se) = 0,6. Специфичность (Sp) = 0,6, то есть вероятность корректного определения отсутствия патологии составляет 60%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,6 (Рис.4) что по экспертной классификации, свидетельствует о среднем качестве модели.

Оценка значимости различий между группами $Гр_0$ и $Гр_4$ с учетом воздействий ФР показала достоверные различия: точный критерий Фишера $p < 0,08$.

Коэффициент ϕ для оценки силы связи между ФР и исходом равен 0,22, что согласно экспертной шкале указывает на относительно среднюю связь.

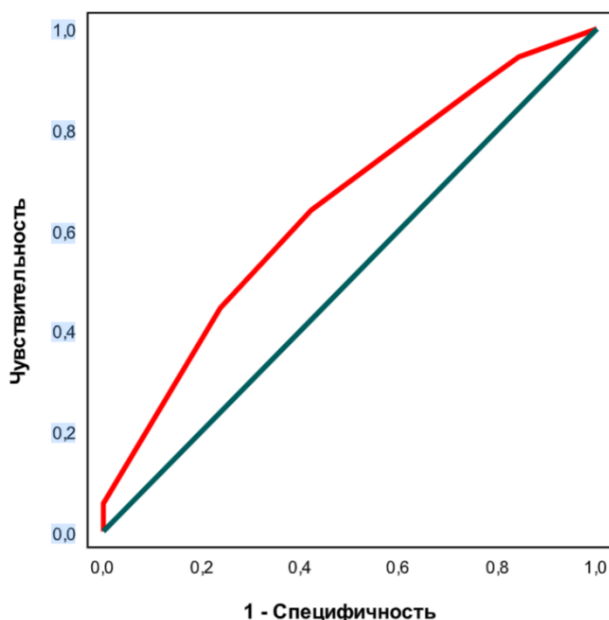


Рисунок 4. ROC кривые для групп $Гр_2$ и $Гр_4$

Эти данные позволяют сделать вывод о наличии ассоциации между полиморфными вариантами гена VDR и наличием многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с СД2 типа ($Гр_4$).

Критерии (правила) отбора пациентов с СД2 в группы риска

У пациентов с СД2 типа наличие генотипа *tt* полиморфизма *TaqI* и *bb* полиморфизма *BsmI* (*tt+bb*), либо генотипов *TT* или *Tt* полиморфизма *TaqI* гена VDR ассоциируется с повышенным риском однососудистого поражения коронарных артерий.

У пациентов с СД2 типа риск развития многососудистого поражения коронарных артерий повышается при следующих сочетаниях генотипов: *TT* или *Tt* (*TaqI*) в сочетании с *ff* (*FokI*) (*TT+ff*, *Tt+ff*); *TT* или *Tt* (*TaqI*) в сочетании с *FF* или *Ff* (*FokI*) (*TT+FF*, *TT+Ff*, *Tt+FF*, *Tt+Ff*); *TT* или *Tt* (*TaqI*) в сочетании *BB* или *Bb* (*BsmI*) (*TT+FF+BB*, *TT+FF+Bb*, *TT+Ff+BB*, *TT+Ff+Bb*, *Tt+FF+BB*, *(Tt+FF+Bb, Tt+Ff+BB, Tt+Ff+Bb)*).

Заключение

Результаты проведённой работы позволили констатировать наличие дефицита витамина D в популяции жителей Дагестана, что ещё раз подчёркивает независимость уровня витамина D от общей инсоляции региона. Определены наиболее значимые биохимические факторы риска, влияющие на тяжесть МСО СД2 типа. Найдены и изучены ассоциации полиморфных вариантов гена VDR *TaqI*, *BsmI* и *FokI* у здоровых людей и пациентов с СД2 типа. Проведён анализ взаимосвязей и сочетанного влияния различных сочетаний полиморфных вариантов гена VDR на макрососудистые поражения сердца у пациентов с СД2. С помощью статистического анализа сформулированы критерии, при наличии которых возможно заподозрить наличие МСО СД2 со стороны коронарных артерий для отбора пациентов с СД2 типа в группы риска для дальнейшего активного мониторинга и лечения с целью ранней профилактики сердечно – сосудистых катастроф.

ВЫВОДЫ

1. В исследованных группах с СД2 типа выявлен дефицит витамина D (13,6 нг/мл [10,2; 20,6]; 16,15 нг/мл [11,1; 21,1]). Статической значимых различий между группами по уровню витамина D не выявлено.

2. У пациентов с СД2 выявлены полиморфные варианты гена VDR: *FokI*, *BsmI* и *TaqI*. В группе с однососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *FokI* составила ff – 46,7%, Ff – 44,4%, FF – 8,9%. В группе с многососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *FokI* составила ff – 55,6%, Ff – 38,9%, FF – 5,6%. В группе с однососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *BsmI* составила bb – 15,6%, Bb – 42,2%, BB – 42,2%. В группе с многососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *BsmI* составила bb – 8,3%, Bb – 50,0%, BB – 41,7%. В группе с однососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *TaqI* составила tt – 13,3%, Tt – 44,4%, TT – 42,2%. В группе с многососудистым поражением коронарных артерий частота выявления полиморфизма *TaqI* составила tt – 5,6%, Tt – 47,2%, TT – 47,2%.

3. Наличие полиморфных вариантов гена VDR *FokI*, *BsmI*, *TaqI* повышает риск развития нарушений углеводного обмена в 25 раз.

4. У пациентов с СД2 типа характер поражения коронарных артерий варьировал от однососудистого до многососудистых поражений.

При оценке липидного спектра обнаружено, что наличие одно-и/или многососудистого поражения коронарных артерий при СД2 типа связано только с повышением уровня триглицеридов и присутствием определенных полиморфизмов гена VDR.

5. Определены генетические комбинации, ассоциированные с различными типами поражения коронарных артерий. Комбинации генотипов *tt* (*TaqI*) и *bb* (*BsmI*), а также генотипа *TT/Tt* (*TaqI*), ассоциированы с однососудистым поражением у пациентов с СД2 типа. Комбинации генотипов *TT* или *Tt* (*TaqI*) с *ff* (*FokI*), а также *FF/Ff* (*FokI*) с *BB/Bb* (*BsmI*) - с многососудистым поражением у пациентов с СД2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам при наличии гипертриглицеридемии, особенно при СД2 в сочетании дефицитом витамина D, рекомендуется определение полиморфизмов гена рецептора витамина D – *TaqI*, *FokI*, *BsmI* для определения групп риска по атеросклеротическому поражению сосудов сердца.

Выявление сочетаний (*Tt+ff*), (*Tt+Ff*), (*Tt+FF*), (*TT+ff*), (*TT+FF*), (*TT+Ff*), (*TT+BB*), (*TT+Bb*), (*Tt+BB*), (*Tt+Bb*), позволяет определить группы максимального риска атеросклеротического поражения сосудов сердца с последующим выбором стратегии диагностики и первичной профилактики заболевания.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В данной работе впервые исследована ассоциация полиморфизмов *FokI*, *BsmI*, *TaqI* гена VDR и их сочетаний с макрососудистыми осложнениями СД2. Изучение ассоциаций других вариантов полиморфизмов расширить представление об их влиянии на формирование поражений коронарных сосудов. Особой интерес представляет дальнейшее исследование индивидуального вклада каждого из полиморфизмов в различные аспекты действия витамина D, а также их влияния на необходимую дозу для восполнения его дефицита. Важно продолжить поиск доказательств значимого влияния полиморфизмов гена VDR на процесс атеросклеротического

поражения сосудов сердца и механизма его реализации. Изучение воздействия терапии и особенностей питания на различные звенья патогенеза атеросклероза также может существенно углубить понимание подходов к лечению данной категории пациентов.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Омарова Н.Х. Взаимосвязь между дефицитом витамина D и риском развития сердечно - сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / Н.Х. Омарова, Э.М. Солтаханов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3(24). – С. 85-90. 6/3 с. ИФ - 0,186.
2. Омарова Н.Х. Влияние показателей углеводного, липидного, фосфорно-кальциевого обмена на кардиальную артерио-патию / Омарова Н.Х., Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М., Солтаханова А.Э. // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С. 110.-119. – DOI 10.17513/spno.32819. 9/2,2 с. ИФ - 0,53.
3. Омарова Н.Х. Взаимосвязь углеводного и липидного обмена при дефиците витамина D с состоянием коронарных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Омарова Н.Х., Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М. [и др.] // Главный врач Юга России. – 2023. – № 5(91). – С. 19-23. 5/0,8 с. ИФ - 0,471.
4. Патент №2833231 от 15.01.2025г. Способ прогнозирования риска развития многососудистого поражения коронарных артерий у лиц с сахарным диабетом 2 типа.
5. Омарова Н.Х. Витамин D как предиктор кардиометаболических нарушений у больных сахарным диабетом / Омарова Н.Х., Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М., Солтаханова А.Э. // Проблемы экологической медицины: Материалы VII научно-практической конференции. / МЗ РФ; ФГБОУ ВО «ДГМУ»; НИИ экологической медицины. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С.146-152. 7/1,4 с.
6. Омарова Н.Х. Функционально-метаболическое состояние кальций-фосфорного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом / Солтаханов Э.М., Омарова Н.Х., Омарова П.А., Арсланбекова А.Ч. // Актуальные вопросы эндокринологии: Материалы V Республиканской научно-практической конференции, посвящённой Всемирному дню щитовидной железы. / МЗ РФ; ФГБОУ ВО «ДГМУ»; НИИ экологической медицины. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2018. – С.113-120. 7/1,75 с.

7. Омарова Н.Х. Генетические факторы дефицита витамина D3 и их клиническое значение / Солтаханов Э.М., Омарова Н.Х., Омарова П.А. // Экологическая медицина. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2019. – №1 (2). – С. 72-78. ИФ -0,157. [DOI:10.34662/EM.2019.2.1.72-78](https://doi.org/10.34662/EM.2019.2.1.72-78). 7/2,3 с.
8. Омарова Н. Х. Фосфорно- кальциевый и липидный обмен при сахарном диабете (тезисы доклада) / Солтаханов Э.М., Омарова Н.Х., Арсланбекова А.Ч. // Сахарный диабет – пандемия XXI: Материалы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием / ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, Москва: типография «УП ПРИНТ», 2018. — С.456. 1/0,3 с.
9. Омарова Н.Х. Оценка липидного обмена у пациентов с поражением коронарных артерий и недостаточностью витамина Д на фоне различных состояний углеводного обмена / Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М., Омарова Н.Х. // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: Материалы VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. / ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, Москва: типография «УП ПРИНТ», 2019. - С. 680-681. 2/0,6 с.
10. Омарова Н.Х. Витамин Д, углеводный и липидный обмен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (тезисы доклада) / Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М. // Алмазовские чтения – 2019: Материалы Всероссийской молодёжной конференции с международным участием / ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ. СПб, 2019. - С. 433. 1/0,5 с.
11. Омарова Н.Х. Встречаемость полиморфных вариантов гена рецептора витамина D у пациентов с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и без него среди населения Республики Дагестан (тезисы доклада) / Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Маммаев С.Н. // Инновационные технологии: Материалы IV (XXXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием / ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Москва: типография «УП ПРИНТ», 2021. - С.382. DOI: 10.14341/Conf22-25.09.21-382 1/0,3 с.
12. Омарова Н.Х. Метаболический статус при патологии коронарных артерий у пациентов с нарушением углеводного обмена (тезисы доклада) / Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Маммаев С.Н. //

Инновационные технологии: Материалы IV (XXXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием / ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Москва: типография «УП ПРИНТ», 2021. - С.383. DOI: 10.14341/Conf22-25.09.21-383. 1/0,3 с.

13. Омарова Н.Х. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена VDR у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной степенью атеросклероза коронарных артерий среди населения Республики Дагестан (тезисы доклада) / Омарова Н.Х., Маммаев С.Н., Солтаханов Э.М. // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: Материалы III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. / ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Москва: типография «УП ПРИНТ», 2023. - С.74. DOI: 10.14341/DIAConfIII25-26.05.23-74. 1/0,3 с.
14. Омарова Н.Х. Встречаемость сочетаний полиморфных вариантов FokI, BsmI, TagI гена рецептора витамина D у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и макрососудистыми осложнениями со стороны коронарных артерий (тезисы доклада) / Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Маммаев С.Н. // Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (НДК 2025) 27–30 мая 2025 года – М.: 2025 - С. 56. 1/0,3 с.

Список используемых сокращений

ДИ — доверительный интервал,	ФР — фактор риска,
ИБС — ишемическая болезнь сердца,	Vit_D — витамин D,
МСО — макрососудистые осложнения,	VDR — ген рецептора витамина D.
ОР — отношение рисков,	
ОШ — отношение шансов,	
СД — сахарный диабет,	
СД2 — сахарный диабет 2 типа,	
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания,	