

ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Солтаханов Эльдар Магомедрашидович
кандидат медицинских наук, доцент

Научный консультант:

Маммаев Сулейман Нураттинович
доктор медицинских наук, профессор

Махачкала 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Сердечно-сосудистые заболевания, как основная причина смертности населения республики Дагестан и Российской Федерации.....	13
1.2 Сахарный диабет, как фактор риска развития сосудистых поражений	13
1.3 Витамин D — фактор плеiotропного влияния на здоровье человека	15
1.4 Влияние витамина D на углеводный обмен	19
1.5 Влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему.....	21
1.6. Низкий уровень виатмина D и сердечно-сосудистая система	24
1.7 Витамин D и атеросклероз	28
1.8 Полиморфизмы гена рецептора витамина D.....	32
1.9 Алгоритмы диагностики сосудистых поражений.....	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Материалы исследования	40
2.2.1 Характеристика выборки	40
2.2.2 Предмет исследования.....	42
2.3 Методы исследования.....	43
2.3.1 Диагностика макрососудистых осложнений СД2 со стороны коронарных артерий и состояния углеводного обмена	43
2.3.2 Молекулярно-генетические исследования.....	44
2.3.3 Определение уровня витамина D	45
2.3.4 Клинические методы обследования больных	45
2.3.5 Статистический анализ.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1 Анализ результатов биохимических показателей для решения задачи по определению взаимовлияния параметров в группах.....	50
3.2 Результаты молекулярно-генетических методов исследования	52

3.3 Определение характера поражения коронарных артерий по данным коронарографии.....	56
3.4 Анализ взаимосвязи степени поражения коронарных артерий с ассоциациями полиморфных вариантов VDR	56
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	60
4.1 Биохимические исследования.....	60
4.2 Молекулярно-генетические исследования	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	74
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	74
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	76
ПЕРЕЧЕНЬ ИЛЛЮСТРАЦИЙ	102
ПРИЛОЖЕНИЕ А	104
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ В	110
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	114
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ З	132
ПРИЛОЖЕНИЕ И	137
ПРИЛОЖЕНИЕ К	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В 2004 году постановлением правительства Российской Федерации сахарный диабет (СД) получил статус социально значимого заболевания [1]. Данный статус определён в силу многих причин. Одна из них – широкое распространение и высокие темпы роста числа пациентов с этим диагнозом. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), за период с 2011 по 2021 год количество людей с диабетом в мире более чем удвоилось, превысив 537 миллионов к концу 2021 года. Прогнозы IDF указывают, что к 2030 году число пациентов достигнет 643 миллионов, а к 2045 — вырастет до 783 миллионов [2].

В Российской Федерации также фиксируется значительный рост количества пациентов с СД. За 10 лет с 2013 по 2023 год количество пациентов, страдающих этим заболеванием, увеличилось на 28,5% [3]. Результаты же масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) свидетельствуют о том, что реальное количество пациентов в России составляет не менее 11-12 млн. человек, то есть около 7% населения страны. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2023 г. на диспансерном учёте состояло 4 962 762 человека (3,42% населения) [3].

Помимо широкой распространённости ещё одним критерием социально значимого заболевания служит количество скончавшихся лиц трудоспособного возраста, страдающих СД. Основными причинами смерти людей с СД являются результаты макрососудистых осложнений СД – острые сердечно-сосудистые катастрофы – инфаркты и инсульты [3-6].

Всё вышеперечисленное определяет значительный экономический ущерб, возникающий из-за временной или постоянной утраты трудоспособности, больших финансовых затрат на профилактику, лечение и реабилитацию пациентов с СД.

К настоящему времени и в мире, и в России проведено огромное количество работ, результаты которых ярко продемонстрировали значимость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре причин смерти [4-6], их роль СД в развитии

сосудистых осложнений [7], а также возможную роль дефицита витамина D в патогенезе различных патологических состояний [8], включая СД.

Доказано, что сахарный диабет 2 типа (СД2 типа) выступает значимым фактором риска (ФР) развития сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в целом и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, являются ведущими причинами смерти и в мире, и в России, и в республике Дагестан [9-11].

Эпидемиологические данные подтверждают наличие связи между дефицитом витамина D (Vit_D) и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Однако, прямой линейной зависимости между восполнением уровня обеспеченности витамином D и положительной динамикой ССЗ не получено. Этот факт заставляет заподозрить наличие дополнительных факторов, влияющих на реализацию протективной функции витамина D и делает необходимым дальнейшее изучение механизмов действия витамина D [13,14] на сердечно-сосудистую систему (ССС).

В последнее время продолжается активное изучение влияния дефицита витамина D на развитие различных патологических состояний. Однако эти исследования стали учитывать более тонкие особенности действия витамина D. С недавнего времени в связи со всё более растущим интересом к функциям витамина D и совершенствованием методов верификации строения генов всё больше внимания стало уделяться различным изменениям самого гена витамина D - полиморфизмам этого гена [15-25].

В связи с недоказанной пока непосредственной линейной зависимостью между степенью обеспеченности организма витамином D и его предполагаемыми протективными функциями закономерно встал вопрос об изучении влияния таких полиморфизмов на реализацию протективных функций витамина D, особенно у пациентов с СД2 типа. Наличие таких ассоциаций позволило бы глубже понять причины возможного влияния доказано широко распространённой недостаточности витамина D на развитие макрососудистых осложнений у пациентов с СД и

сформировать критерии ранней диагностики и профилактики тяжёлых макрососудистых осложнений СД, ведущих к преждевременной утрате трудоспособности, инвалидизации и смерти.

Степень изученности проблемы и научная новизна

В мире и в России влияние полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) на различные патологические состояния только начинает изучаться. Проведённые немногочисленные работы по этой теме исследуют по большей своей части частоту встречаемости одиночных полиморфизмов у жителей той или иной страны и ассоциации этих одиночных полиморфизмов с различными патологическими процессами.

В реальной жизни встречаются не одиночные изменения гена, а сочетания различных полиморфизмов. До настоящего времени исследования влияния таких сочетаний наиболее часто встречающихся полиморфизмов витамина D при СД2 типа, а также их ассоциация с тяжестью течения макрососудистых осложнений СД2 типа не изучались.

Помимо собственно определения наиболее частых полиморфизмов гена витамина D и их ассоциаций при СД2 типа у жителей республики Дагестан в данном диссертационном исследовании использованы специальные методы статистического анализа для выявления по-настоящему достоверных ассоциаций между сравниваемыми параметрами исследования.

Целью статистической обработки результатов был не только сугубо научный интерес, но, главным образом, возможность совершенствования алгоритмов ранней диагностики макрососудистых осложнений СД2 типа со стороны коронарных сосудов, выявления групп высокого риска для наиболее эффективного воздействия на модифицируемые ФР этих осложнений СД2 типа и улучшения прогноза заболевания.

В нашем исследовании впервые изучались как здоровые жители республики Дагестан, так и жители, страдающие макрососудистыми осложнениями СД2 типа со стороны сосудов сердца различной тяжести у пациентов с этим заболеванием или

без него и их ассоциация с возможными комбинациями наиболее часто встречающихся полиморфизмов гена VDR.

Вышеперечисленные вопросы и легли в основу формирования цели и задач 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.

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

Подход к проведению исследования был выстроен в логике современных научных принципов и соответствовал поставленной задаче. Работа базировалась на принципах доказательной медицины. Проведено поперечное (одномоментное), когортное, сравнительное исследование случай - контроль с использованием клинических, биохимических, инструментальных, молекулярно-генетических и

статистических методов, с участием пациентов с подтверждённым диагнозом СД2 типа и инструментально диагнозом атеросклероз коронарных сосудов. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Анализ полученных данных проведён с использованием общепринятых статистических методов анализа с использованием непараметрических методов и программы, что обеспечило достоверность выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций. Полученные в ходе статистической обработки данные послужили основой для создания критериев 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: *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*).

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Уровень достоверности результатов подтверждён как численностью выборки (161 пациент), так и статистически значимыми выводами, полученными с приме-

нением современных методов анализа. Обработка данных проводилась с использованием официальных версий программ IBM SPSS Statistics 27.0.1.1 и STATISTICA 14.0.0.15 в соответствии с утверждёнными методиками.

Проведение диссертационного исследования «Влияние полиморфных вариантов гена рецептора витамина D на риск развития атеросклероза коронарных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» 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).

Апробация диссертационной работы проведена 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 с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», научное заседание Российского общества молодых эндокринологов (г. Москва, Россия, 2021 г.); международном медицинском форуме Вузовская наука, в рамках Общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета Вузовской науки – 2021» (г. Москва, Россия, 2021 г.); Китайско-Российском форуме молодых учёных "Последние достижения в области эндокринологии — 2021" (г. Махачкала, Россия, 2021 г.); научно-практической конференции «Междисциплинарные вопросы клиники внутренних болезней» (г. Москва, Россия, 2022

г.); III конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» в рамках X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2023 г.); LXXVI всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей, 2023 г; международном медицинском форуме Вузовская наука. Инновации в рамках Общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета Вузовской науки – 2024» (г. Москва, Россия, 2024 г); 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 клинико-anamnestических 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

Результаты диссертационной работы внедрены в процесс обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 16.10.2024г.)

Практические результаты работы нашли применение в клинической деятельности ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии им. А. Махачева» (акте внедрения от 2.12.2024 года.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует научной специальности 3.1.19. «Эндокринология» и охватывает положения, перечисленные в пункте 3 паспорта научной специальности, а именно: «исследование цитогенетических аспектов эндокринной патологии, включая идентификацию генов гормонов, их рецепторов и других молекул, а также генетических дефектов, связанных с развитием заболеваний». В работе исследуются «молекулярно-генетические маркёры предрасположенности, методы прогнозирования, диагностики на ранних этапах и персонализированного подхода к лечению». Также работа соответствует задачам, описанным в пункте 6 в части касающейся «профилактики, выявления, изучения распространённости эндокринных заболеваний и организации диспансерного наблюдения за пациентами».

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

Диссертационное исследование выполнено на русском языке и оформлено на 146 страницах. В состав работы входят: введение, четыре содержательные главы (обзор источников, методология и материалы, результаты исследования, интерпретация данных), заключение, формулировка выводов и практических рекомендаций, перечни сокращений и обозначений, список литературы и приложения. Список использованной литературы насчитывает 203 наименования, включая 17 источников отечественного происхождения и 186 — зарубежных. Работа содержит 39 рисунков (из них 32 в приложениях) и 47 таблиц (из них 36 в приложениях).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сердечно-сосудистые заболевания, как основная причина смертности населения республики Дагестан и Российской Федерации

Сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) - основная причина смертности во всех странах мира [5,6]. В России также эти заболевания занимают ведущее место в ряду причин смерти в обоих гендерных группах [9,10]. Та же тенденция присутствует и в Республике Дагестан [11].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2015 году в мире от ССЗ умерло 17,7 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти. ССЗ, как причина смерти включают в себя заболевания сердца и сосудов, связанные с процессом атеросклероза. Из общего числа умерших в 2015 году 7,4 миллиона человек умерли от инфаркта миокарда [6]. При этом распространённость самих ССЗ занимает в группе взрослого населения значительную долю. Так в США в 2013 - 2016 гг. эта цифра составила 48,0% в 2016 г. [7-8].

Рост смертности от ССЗ в мужской гендерной группе эксперты прогнозируют опережающими темпами: с 18 млн в 2010 году до более 24 млн в 2030 году [7].

Когорта жителей России наиболее трудоспособного возраста (25-64 лет) показывает в 4 раза более высокие цифры смертности в результате ССЗ по сравнению с цифрами жителей США, Японии и экономически развитых стран Европы [7].

Таким образом, проблема профилактики сердечно сосудистой смертности является первостепенной как для здравоохранения Республики Дагестан, так и для здравоохранения Российской Федерации в целом.

1.2 Сахарный диабет, как фактор риска развития сосудистых поражений

По данным ВОЗ и Международной федерации диабета (IDF) на данный момент в мире зарегистрировано 537 млн. пациентов с сахарным диабетом (СД), и количество этих людей продолжает расти [26].

В России по данным национального регистра больных сахарным диабетом на 24 августа 2024 года — 5 263 593 человек, имеют этот диагноз. Из них 4 858 181 пациентов зарегистрированы с диагнозом сахарный диабет 2 типа (СД2 типа). С 2000 года количество людей в России, страдающих СД увеличилось в 2 раза [27].

В Республике Дагестан на эту же дату зарегистрировано 2 115 пациентов с СД 1 типа и 35 416 пациентов с СД2 типа [27].

Цифры распространённости СД в Республике Дагестан — одни из самых небольших в Российской Федерации. Интересно, что этот факт относится как к количеству больных 1 типом СД (менее 69 человек на 100 тыс. населения по сравнению со средней цифрой по России 191 человек на 100 тыс. населения), так и к количеству больных 2 типом этого заболевания (менее 1 128 человек на 100 тыс. населения по сравнению со средней цифрой по России 3 158,8 человек на тыс. населения) [27].

СД2 является девятой по значимости причиной смертности в мире, а основной причиной смерти более чем двух третей пациентов с СД2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения этого заболевания [26-27]. У больных СД2 типа по сравнению с общей популяцией [28]:

- в 2-4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС),
- в 6-10 раз выше риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ),
- в 4-7 раз выше риск инсульта головного мозга и
- в 3-4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения.

СД является значимым фактором риска (ФР) развития гипертрофии левого желудочка. У пациентов с СД установлен худший прогноз в отношении цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических сосудов. Ранняя смертность, вызванная СД, приводит к потере 12-14 лет жизни по причине именно сердечно-сосудистых катастроф, которые происходят более чем в 75–80% случаев. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [28].

Все эти факты говорят о том, что СД — это социально значимое неинфекционное заболевание, являющееся важным ФР развития сердечно-сосудистых поражений.

1.3 Витамин D — фактор плеiotропного влияния на здоровье человека

Плеiotропное влияния витамина D на самые разные физиологические процессы организма активно изучаются во всём мире. Хорошо изучены и доказаны скелетные эффекты этого витамина. Однако, действие витамина D вне костно-мышечной системы изучено гораздо меньше.

Одним из источников витамина D (Vit_D) для человека служит пища, как таковая, либо пищевые добавки. Другим важнейшим источником этого витамина выступает сам человек, в коже которого при попадании на неё солнечного света образуется витамин D. Однако витамин из обоих этих источников биологически инертен. Чтобы превратиться в свою активную форму (1,25(OH)₂D) витамин D в организме человека должен пройти два этапа гидроксилирования (Рис.1).



Рисунок 1 – Метаболизм и основные виды биологического действия витамина D

Первый этап преобразования инертного витамина D происходит в печени, где этот первично образованный витамин D превращается в кальцидиол [25(OH)D].

Далее уже в большей степени в почках кальцидиол превращается в активную форму витамина D — кальцитриол [1,25(OH)₂D].

Уровень кальцитриола в сыворотке крови зависит в основном от активности фермента 1 α -гидроксилазы в почках. А уровень последнего контролируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) по принципу отрицательной обратной связи.

Тот же принцип лежит в основе регуляции уровня 1 α -гидроксилазы высокой концентрацией самого кальцитриола и фактора роста фибробластов.

Инактивация кальцидиола и кальцитриола, вывод их биологически неактивных метаболитов из организма человека с желчью осуществляет фермент 24-гидроксилаза. Этот процесс регулируется обратным образом 1 α -гидроксилазой.

Существуют безусловно и другие пути метаболизма витамина D, однако они носят второстепенный характер.

В последнее время исследователи проявляют большое внимание к влиянию витамина D и его дефицита на различные аспекты проявлений и исходов заболеваний [29]. По большей части это связано с тем, что рецепторы витамина D (VDR) располагаются практически во всех тканях организма человека [30, 31].

Экспериментальные данные показывают, что одним из значимых действий витамина D является подавление воспалительного процесса [32-34]. Выявлена также достоверная обратная связь между объёмом общего жира и уровнем витамина D при ожирении [35]. Активно участвует витамин D в углеводном и липидном обмене [36]. Повсеместное распространение VDR отражает его плеiotропную биологическую активность [37-38].

Важным фактором интереса к проблеме недостаточности и дефицита Vit_D является также факт широкой распространённости этого состояния. Данные зарубежных исследований говорят о мировой распространённости дефицита этого витамина — 1 млрд человек, а около половины населения Земли страдает от недостаточности витамин D. Результаты популяционных исследований показали следующее: 69,5% населения США и 86,4% населения Европы страдают от недостаточности витамин D [40]. В России эта цифра сравнима с европейской - 84% испытывают

недостаток витамина D [29, 39], причём эта цифра не зависит от инсоляции территорий.

Основной группой риска для дефицита витамин D выступают пожилые люди, жители домов престарелых, госпитализированные в стационар пациенты, пациенты, с диагнозом ожирение. Причём, в последней когорте пациентов дефицит витамина D встречается на 35% чаще вне зависимости от возраста.

Если о распространённости витамина D у исследователей сформировалось довольно единодушное мнение, то об эффективности лечения витамином D вообще и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в частности такого единоглавного мнения не наблюдается. Возможно, это происходит потому, что результаты лечения витамином D неоднозначны.

Согласно данным масштабного клинического исследования, включавшего более 5000 пациентов (Scragg R. et al. 2017), существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений между группой, получавшей витамин D, и группой плацебо выявлено не было [41]. Достоверных различий между группами ни по времени, ни по частоте специфичных для заболевания вторичных исходов не зарегистрировано. Восполнение уровня витамина D не предотвращало развития ССЗ. Возможно, такая ситуация возникла из-за способа терапии – приём витамина D осуществлялся один раз в месяц.

Другое, ещё большее по количеству наблюдаемых пациентов рандомизированное клиническое исследование (РКИ) VITAL с участием уже 26 000 пациентов без ССЗ в анамнезе, также разделённых на две группы – тех, кто получал всё это время витамин D (ежедневный приём 2000 ME) и контрольная группа, принимавшая омега-3, которых наблюдали более 5 лет (Nasr M.H. et al. [42]). В ходе проведённого анализа не удалось установить достоверную корреляцию между приёмом витамина D и совокупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, включая инфаркт миокарда, инсульт и летальные исходы. Также не было выявлено статистически значимых изменений ни в уровне липидов, ни в показателях воспалительных маркеров в крови, ни в показателе общей смертности пациентов.

Ни расовая, ни этническая принадлежность, также, как и другие параметры, рассматривавшиеся как возможные модификаторы действия терапии, не оказали влияния на различия в частоте сердечно-сосудистых исходов и общей смертности. Эти наблюдения подтверждают тенденции, ранее выявленные в других РКИ [43].

При этом имеются и иные исследовательские данные. В частности, работа Янковской Л.В. и коллег (2017), продемонстрировала, что у пациентов с артериальной гипертензией комбинированное применение витамина D и диуретиков приводит к достоверному снижению плазменной активности ренина ($p=0,0005$). Отмечалась выраженная обратная связь между выраженностью снижения этого показателя, возрастом и индексом массы тела.

Наибольшее снижение показателей систолического и диастолического артериального давления (АД) выявлено при одновременном приёме витамина D и диуретиков [44].

Большое исследование - анализ данных 140 000 пациентов - «D-CarDia-study», ярко показало прямую зависимость АД от уровня витамина D, когда увеличение уровня витамина D в крови на 10% приводило к достоверному снижению АД и риска развития АГ на 8,1% [45].

На фоне результатов предыдущего исследования мета-анализ Zhang D. et al. продемонстрировал отсутствие достоверного влияния терапии витамином D на снижение как систолического, так и диастолического АД [46].

Исследование Angelotti E. et al. (2019) также не смогло доказать достоверное влияния ежедневного приёма витамина D на кардиометаболические исходы у пациентов со стабильным СД2, которые получали витамин D на протяжении 48 недель. И это несмотря на значительное повышение уровня витамин D в крови [47]. И лишь небольшая группа пациентов в этом исследовании, которая получала витамин D, но не получала статины продемонстрировала статистически значимое снижение концентрации триглицеридов и тенденцию к изменению соотношения триглицеридов/ЛПВП [47].

Rodriguez A.J. (2018) изучал влияние витамина D на факторы воспаления и продемонстрировал хоть и незначительное, но достоверное снижение уровня TNF- α ,

но не СРБ, IL-10 и IL-6 в группе лечения витамином D по сравнению с плацебо. То есть витамин D вероятно оказывает специфическое, но умеренное влияние на воспаление у больных с сердечной недостаточностью [48].

Вышеуказанные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований влияния витамина D на различные аспекты патогенеза и лечения ССЗ.

1.4 Влияние витамина D на углеводный обмен

Влияние витамина D на метаболизм глюкозы во многом объясняется наличием специфических рецепторов витамина D и витамин D-связывающих белков в ткани поджелудочной железы. А связь между определенными аллельными вариациями в генах VDR с толерантностью к глюкозе и секрецией инсулина ещё больше подтвердили эту гипотезу. Панкреатические β -клетки экспрессируют не только VDR, но и ключевой фермент 1α -гидроксилазы, который катализирует превращение витамина D в его активную форму [49,50].

Наличие рецепторов витамина D подтверждено и в β -клетках поджелудочной железы. Также установлено, что витамин D оказывает влияние на функции Т-клеток и может выполнять защитную роль, предотвращая иммунное поражение β -клеток. В исследовании Marino R и соавт. (2019) была зафиксирована обратная ассоциация между уровнем витамина D и распространённостью СД2 типа в группах, сопоставимых по возрасту. Авторы объясняют эту связь участием витамина D в Т-клеточной сигнализации, связанной с риском возникновения СД2 типа [51].

Экспериментальные и клинические исследования показали тесную связь между дефицитом витамина D и инсулинорезистентностью (ИР) [52-55], гипергликемией, хроническим воспалением и окислительным стрессом [50,56,57]. Доказанным оказалось и другое влияние - влияние ИР на экспрессию гена VDR [58-60].

Наблюдательные исследования подтвердили, что как ИР, так и дефицит витамина D являются признаками сходных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [61-63].

Влияние витамина D на чувствительность клеток к инсулину может реализовываться двумя путями: напрямую — через активацию экспрессии рецепторов инсулина и усиление клеточного ответа на транспорт глюкозы, либо опосредованно — посредством контроля уровня внеклеточного кальция.

Обеспечивая нормальный приток кальция через клеточные мембраны и нормализуя внутриклеточный цитозольный пул кальция, витамин D участвует в инсулин-опосредованных внутриклеточных процессах в инсулин-чувствительных тканях, таких как скелетные мышцы и жировая ткань [64, 65].

Иммуномодулирующее действие витамина D довольно ярко демонстрируют результаты исследования Pittas A.G. et al. [66], и других авторов согласно которым достаточный уровень витамина D (в плазме крови менее 14 нг/мл) ассоциирован со значительным, вплоть до 2-х раз, снижением риска развития СД2 типа [67-69] а также со снижением уровней гликемии натощак [54] и гликированного гемоглобина у тех, кто уже страдает этим заболеванием [70-72]. И наоборот, другие исследования демонстрируют положительную связь между недостатком витамина D и прогрессированием СД2 типа [73].

Ещё одним доказательством иммуномодулирующих свойств витамина D является предотвращение витамина D экспериментальных аутоиммунных заболеваний. Так при исследовании влияния витамина D на развитие СД *in vivo* у мышей NOD выявлено меньшее количество инсулита после обработки мышей витамином D на фоне уменьшения экспрессии цитокинов и хемокинов островков. В дополнение к этому обнаружено, что воздействие витамина D в клеточной линии клеток INS-1 (Е) подавляли экспрессию IP-10 и IL-15 в самой бета-клетке, но не предотвращали вызванную цитокинами бета-клеточную гибель. Это индуцированное витамином D ингибирование экспрессии хемокинов в бета-клетках ассоциировалось со снижением заболеваемости диабетом.

Однако, только раннее и долгосрочное лечение (3-28 недель) витамином D предотвращало заболевание диабетом в значительной степени (более чем на 30% снижение заболеваемости диабетом), тогда как позднее вмешательство (когда уже присутствует инсулит) не приводило к предотвращению заболевания [74]. Выведена

даже прямая зависимость, которая демонстрирует снижение риска развития сахарного диабета на 4% при повышении уровня витамина D в крови на 10 нмоль/л [75].

Что касается осложнений сахарного диабета, то существуют данные, которые демонстрируют связь уровня витамина D в сыворотке крови с функцией эндотелия у плохо контролируемых пациентов с СД2 типа. Результаты этих исследований идентифицируют уровень витамина D в сыворотке крови $<16,5$ нг/мл, как потенциально полезный маркёр эндотелиальной дисфункции сосудов у плохо контролируемых пациентов с СД2 типа [76]. А вот восполнение витамина D ведёт к уменьшению выраженности диабетической кардиомиопатии в том числе за счёт снижения уровня образования конечного продукта гликирования в тканях сердца [77].

Степанова А. П. и др. (2018) показали, что дефицит Vit_D связан с формированием и прогрессированием такого грозного осложнения СД, как диабетическая нейропатия. При этом наблюдается прямая зависимость степени изменений осложнения со степенью дефицита витамина D [78].

Существуют данные исследования, которые показывают, что витамин D может блокировать индуцированное гипергликемией почечное повреждение при диабетической нефропатии, посредством блокировки транскрипции белка-хемоат-трактанта MCP-1 моноцитов и торможения процессов воспаления [79].

Описанные результаты исследований свидетельствуют о наличии функциональной взаимосвязи между уровнем витамина D и углеводным обменом в организме человека.

1.5 Влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему

Интенсивно изучается влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему. Достаточно многие эпидемиологические исследования продемонстрировали ассоциацию дефицита витамина D с риском развития сердечно-сосудистой патологии [39,80-83].

Снижение риска ССЗ при участии витамина D связано с рядом биологических эффектов, включая модуляцию иммунного ответа, подавление пролиферативной

активности сосудистой гладкой мускулатуры, а также участие в регуляции углеводного обмена и артериального давления [84]. При этом рецепторы к витамину D обнаружены как в тканях миокарда, так и в клетках кровеносных сосудов.

Рецепторы витамина D выявлены в большинстве тканей человеческого организма: в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, эндотелии, кардиомиоцитах, тромбоцитах, макрофагах и дендритных клетках. Такая широкая распространённость указывает на значимую роль витамина D в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Влияние витамина D на клетки сердечно-сосудистой системы реализуется через активацию специфических ядерных рецепторов, локализованных в эндотелии и кардиомиоцитах. Кроме того, он задействован в механизмах, регулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Влияние витамина D на развитие артериальной гипертензии связано с его участием в регуляции активности именно этой системы и поддержании функции эндотелия. Активация VDR ведёт к снижению синтеза ренина и активации эндотелиальной NO-синтазы. Функция ренина при этом — функциональный антагонист оксида азота. Активирование РААС считают одним из ключевых факторов формирования эндотелиальной дисфункции [85].

Влияние на РААС, изменение воспалительного ответа наряду с кальцификацией сосудов лежат в основе патогенеза ССЗ. Устойчивая активация РААС приводит к повышению уровня ангиотензина II и эндотелиальной дисфункции. Поэтому, РААС играет важную роль в генезе АГ, осуществляя влияние и на реабсорбцию натрия в почках, и на эндотелий, и на реактивность сосудов [88].

Систолическое и диастолическое артериальное давление — может находиться под контролем витамина D за счёт активации внутриклеточного рецептора, закодированного в гене VDR, который связывается с его биологически активными формами [86]. С возрастом уровень экспрессии этих рецепторов снижается, причём это снижение не зависит от статуса витамина D в организме. К числу ключевых процессов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых патологии, относят активацию РААС, воспалительные изменения и отложение кальция в тканях. Длительная

стимуляция компонентов РААС сопровождается избыточным образованием ангиотензина II и нарушением функции эндотелия.

Таким образом, данная система вносит значительный вклад в формирование артериальной гипертензии посредством воздействия на почечную реабсорбцию натрия, на сосудистую реактивность и состояние эндотелия [88].

Повышенное артериальное давление рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инсульт и почечную недостаточность. Его происхождение носит многопричинный характер [87].

Большое эпидемиологическое исследование (Health Professional Follow-up Study) продемонстрировало достоверную обратную взаимосвязь концентрации витамина D в плазме крови с риском развития ИБС вне зависимости от семейного анамнеза ОИМ, индекса массы тела, потребления алкоголя, физической активности, наличия сахарного диабета и гипертензии у родных, этнической принадлежности, региона, потребления омега-3, уровня холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности и уровней триглицеридов. Результаты исследования показали: те участники, у которых уровень витамина D был менее 15 нг/мл, демонстрировали повышение риска развития ОИМ по сравнению теми, кто входил в группу с уровнем витамина D более 30 нг/мл [39,43,89].

Другое популяционное исследование с участием 276 мужчин в Швеции подтвердило в 2 раза более высокий риск развития ИБС в группе лиц с самым низким квартилем показателя содержания витамина D в сыворотке крови в сравнении с группой с самым высоким квартилем этого показателя [90]. Этот факт является дополнительным аргументом к тезису о том, что дефицит витамина D является одним из ФР развития ИБС [91-94].

Сравнимые выводы были продемонстрированы и в популяции людей с сахарным диабетом, где стабилизация риска развития ССЗ у пациентов с предиабетом наблюдалась при концентрации витамина D в плазме крови около 50 нмоль/л (20 нг/мл) [34,95].

Ещё одно исследование показало ассоциацию низкого и умеренного уровня витамина D отдельно с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от всех причин, ИБС, цереброваскулярных поражений и сердечной недостаточности. Низкие концентрации витамина D были связаны с самым высоким риском ССЗ и смертности, что согласуются с другими свидетельствами о связи повышенного риска этих заболеваний у людей с дефицитом витамина D. Увеличение ССЗ в самом низком квинтиле витамина D было больше за счёт ИБС (1,35, 95% ДИ 1,13-1,60) и сердечной недостаточности (1,38, 95% ДИ 1,08-1,77) [96].

Большое исследование, где анализировалась связь между уровнем витамина D и смертностью от различных причин в группе 6 329 взрослых пациентов с СД принявших участие в Третьем национальном обследовании здоровья и питания 2001 – 2014 (NHANES III) сформулировало аналогичный вывод: более высокие уровни витамина D в сыворотке крови были достоверно связаны со снижением смертности от всех причин и от ССЗ [97].

В обзоре было проанализированы антиоксидантные и противовоспалительные эффекты витамина D. Результаты этого анализа показали, что витамин D значительно снижает проокислительные системные и тканевые биомаркеры, участвующие в развитии, прогрессировании и рецидиве хронических кардиометаболических заболеваний [98].

Большой ретроспективный метаанализ 28 исследований выявил ассоциацию высокого уровня витамина D в сыворотке крови и меньшего на 43% риска развития кардиометаболических нарушений при СД2 и метаболическом синдроме [99].

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что уровень обеспеченности организма человека витамином D играет существенную роль в поддержании его сердечно-сосудистого здоровья.

1.6. Низкий уровень витамина D и сердечно-сосудистая система

В силу географических особенностей население Российской Федерации находится в группе высокого риска развития недостаточности и дефицита витамина D. Проведённые в Российской Федерации исследования показали: уровни витамина D

менее 30 нг/мл определяются у 70-95% взрослых людей с наличием сезонных различий [29]. Первое многоцентровое исследование в форме регистра с охватом большей части Российской Федерации продемонстрировало уровни витамина D у обследованных взрослых лиц: ниже 20 нг/мл у 56% с марта по май и у 26% с октября по ноябрь, а уровни ниже 30 нг/мл – у 84% и 62% соответственно [100].

Уровень витамина D менее 30 нг/мл определён, как недостаточность Vit_D, а дефицит – уровнем витамина D менее 20 нг/мл. Оба состояния широко распространены во всем мире и затрагивает большую часть населения. В большом исследовании NHANES III (1988–1994) с участием более 18 000 жителей Северной Америки уровни витамина D ниже 12, 20 и 30 нг/мл наблюдались у 4%, 22% и 55% соответственно. Эти результаты были переоценены с применением протоколов Vitamin D Standardization Program (VDSP). В результате данной переоценки доли увеличились до 6%, 31% и 71% соответственно [101]. Полученные данные ещё раз получили подтверждение в последующем исследовании NHANES 2000–2004 [102].

Достаточно большое количество работ подтверждают факт отрицательного действия на ССС низких уровней витамина D [103-105]. Постулируется ассоциация низкого уровня Vit_D и высоким риском ИБС, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатией, фиброзом, сердечной недостаточностью (СН) [12,39,43,89,91-94,97], аневризмой аорты, заболеваниями периферических сосудов, АГ и атеросклерозом [13].

Дефицит витамина D имеет взаимосвязь с ожирением, АГ и СД2, то есть с ведущими ФР ССЗ. Это состояние также ассоциировано с ССЗ, включая болезнь коронарных артерий, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, атеросклероз, артериальную гипертонию и заболевание периферических артерий [13, 86].

Существуют данные исследований, подтверждающих взаимосвязь дефицита витамина D с ухудшением прогноза гипертрофии ЛЖ, ИБС, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [107-109].

Доказано также стимулирующее влияние дефицита витамина D на уровень паратиреоидного гормона. Результатом такого влияния является развитие АГ, дис-

функции эндотелия и кальцификации аортального клапана [86]. Доказано, что солнечный свет может снижать показатели АД, сопровождаясь увеличением уровня витамина D в крови [110].

Согласно Krishna SM (2019), Vit_D вовлечён в процессы возникновения и усугубления ССЗ. К числу факторов риска, связанных как с дефицитом витамина D, так и с ССЗ, относятся низкая физическая активность, ограниченное пребывание на солнце и возраст. Приём витамина D пациентами с этими факторами риска может снизить риск развития ССЗ и улучшить результаты их лечения [111].

Несколько исследований подтвердили тот факт, что витамин D может быть причиной субклинической дисфункции миокарда у пациентов с сахарным диабетом или без него, у которых в анамнезе не было выявлено поражение коронарных артерий [112, 113].

Результаты менделевского рандомизированного анализа, который включал 33 проспективных исследований с участием 500 962 человек с дефицитом витамина D (концентрация 25[ОН]D <25 нмоль/л), убедительно доказали наличие обратной связи дефицита витамина D со смертностью от всех причин (отношение шансов [ОШ] на 10 нмоль/л увеличения генетически предсказанной концентрации 25[ОН]D 0·69 [95% ДИ 0·59-0·80]; $p < 0·0001$) [114].

В исследовании, включавшем 3 299 пациентов, изучалась взаимосвязь между недостаточностью витамина D, сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью. Уровень витамина D измеряли до проведения коронарографии. За период наблюдения, составивший 7,7 года, зарегистрировано 116 случаев смерти, связанных с сердечной недостаточностью, и 188 — с внезапной сердечной смертью. Установлено, что при концентрации витамина D менее 10 нг/мл риск указанных исходов был выше в 2,8 и 5 раз соответственно по сравнению с пациентами, у которых уровень витамина D превышал 30 нг/мл [115].

Анализ данных, полученных в выборке из 10 170 мужчин и женщин, показал, что отсутствие получения витамина D с пищей связан с повышением риска ишемической болезни сердца и ранней смерти на 39 % у женщин и на 46 % у мужчин [116].

В целом, можно утверждать, что дефицит витамина D является отличительной чертой плохого здоровья человека. Логично в такой ситуации предположить, что восполнение дефицита витамина D повлечёт за собой улучшение тех показателей, которые характеризуют состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Первые исследования (VIDA и VITAL), которые были проведены в начале изучения этой темы, не показали однозначной прямой зависимости улучшения показателей деятельности ССС от применения различных дозировок витамина D [117-119]. Однако со временем появились более благоприятные результаты исследований.

В рамках одного из исследований, направленного на оценку влияния витамина D у пациентов с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистой патологией, было выявлено, что увеличение его концентрации в сыворотке крови на 10 нмоль/л ассоциируется со снижением риска развития ССЗ на 33 % [114].

Метаанализ 17 и 18 РКИ с участием 57 000 человек выявил незначительное снижение риска общей смертности при употреблении добавок витамина D [120].

Однако, метаанализ из 42 РКИ продемонстрировал значительное снижение показателя смертности от всех причин с длительностью наблюдения более 3 лет с ОР (95% ДИ) 0,94 (0,90-0,98). При этом в более короткие периоды наблюдения никакой положительной динамики не наблюдалось. Интересно, что значительно меньшую смертность показали следующие подгруппы: только женщины, участники со средним возрастом моложе 80 лет, суточная доза 800 МЕ или менее, участники с недостаточностью витамина D (базовый уровень Vit_D менее 50 нмоль/л). Кроме того, сочетание витамина D и кальция значительно уменьшало смертность, и те, кто получал только витамин D также имел тенденцию к снижению смертности при потреблении витамина более длительное время. Результаты этого анализа показали, что добавка витамина D эффективна в предотвращении общей смертности при длительном лечении. При этом такая добавка не является значительно эффективной при длительности лечения менее 3 лет [121].

Несмотря на то, что одно из последних менделевских рандомизированных исследований подтвердило роль дефицита витамина D в сердечно-сосудистом неблагополучии, а также благотворное влияние добавок этого витамина на здоровье ССС

[122], остаётся ещё очень много вопросов по поводу противоречивых данных об эффективности, а, самое главное, об её отсутствии в результатах достаточно большого количества серьёзных исследований [89].

Всё вышесказанное диктует необходимость дальнейших исследований как эффектов самого витамина D, его дефицита, так и конкретных механизмов, снижающих действие этого витамина, которые необходимо учитывать при разработке стратегий профилактики ССЗ вызванных или связанных с дефицитом витамина D или его действия.

1.7 Витамин D и атеросклероз

Согласно современным представлениям значительную роль в патогенезе атеросклеротического процесса играет хроническое воспаление, как основа для морфологических изменений стенки сосуда [123]. Активное и разностороннее влияние на процесс атерогенеза отводится витамину D [124].

Влияние витамина D на осуществляется через регулирование воспалительной реакции посредством снижения экспрессии медиаторов воспаления (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа, IL-6, IL-12, IL-1 и IL-8) [125-129], продукции провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами [130,131] а также через активацию противовоспалительных цитокинов (IL-5, IL-10 и IL-13) [129].

Кроме того, витамин D активирует супероксиддисмутазу, которая через механизм торможения фермента NADPH-оксидазы, препятствует синтезу активных форм кислорода [132]. Как следствие, антиоксидантное действие витамина D [133-136] благотворно влияет на функцию эндотелия [132], на агрегацию тромбоцитов [137, 138], воспаление сосудов [139,140], тромбогенез [141] а также сосудистое сопротивление и ремоделирование [142,143].

Кроме того, витамин D стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов посредством клеток гладких мышц сосудов, регулируя их пролиферацию, миграцию, кальцификацию и экспрессию тканевого фактора [144]. Витамин D также способствует предотвращению образования пенистых клеток макрофагами путём

ингибирования стресса эндоплазматического ретикулума, экспрессии рецепторов – мусорщиков и аутофагии [133,132, 145].

Выявлена способность витамин D подавлять образование новых сосудов, выработку фактора роста эндотелия сосудов, экспрессию таких факторов, как Р-селектин (CD62P), эндотелин, тканевой фактор и эпидермальный фактор роста гладкомышечных клеток [146,147]. Все эти реакции содействуют стабилизации атеросклеротических бляшек [148].

Ещё одним механизмом воздействия витамина D на атеросклеротический процесс является снижение уровня холестерина в макрофагах и поглощение ЛПНП. Кроме этого механизма витамин D снижая агрегацию тромбоцитов и общую тромбогенную активность через влияние на уровень белков тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах [149].

Nakagawa K. et al. [150] продемонстрировали снижение активности фермента матриксной металлопротеиназы витамином D. Это может быть ещё одним механизмом предотвращения витамином D дестабилизации атеросклеротических бляшек и тромбоза сосудов. Другое исследование с использованием культур эндотелиоцитов доказало, что витамин D тормозит действие матриксной металлопротеиназы 1 типа и продукцию адгезивной молекулы тромбоцитов (CD62p), что также имеет терапевтический эффект [151].

Аналогичным образом, образование пенистых клеток в макрофагах, выделенных у гипертоников, диабетиков и пациентов с ожирением, было подавлено витамином D. Рассматриваемый механизм действия витамина D предполагал снижение поглощения липопротеинов низкой плотности.

Результаты клинических исследований подтвердили положительную связь между обеспеченностью организма витамином D и улучшением функционального состояния эндотелия сосудов. Эти данные поддерживают тезис о возможности витамина D замедлять рост атеросклеротической бляшки [128]. В физиологических дозах витамин D тормозит миграцию гладкомышечных клеток [152] и усиливает продукцию ими простагличина [153].

Имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических исследований не позволяют однозначно квалифицировать влияние витамина D на процесс кальцификации стенки сосудов. Есть результаты, демонстрирующие защитную роль витамина D в этом процесс, но есть и те, которые говорят о том, что витамин D наоборот, стимулирует кальцификацию сосудистой стенки [154, 155].

Интересны антисклеротические свойства именно активной формы витамина D. Так эта форма тормозит активацию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках на ранних стадиях развития атеросклеротической бляшки [156], оказывая тем самым протективное действие.

В тоже время активная форма витамина D тормозит действие витамин D - связывающего белка на гладкомышечные клетки и снижает экспрессию ММП-2, ММП-9 и активность сосудистого эндотелиального фактора роста [152].

Ещё одним исследованием, результаты которого укрепляют тезис об антисклеротическом действии витамина D, служит исследование *in vitro* с использованием макрофагов и гладкомышечных клеток, которое продемонстрировало снижение уровня факторов кальцификации с одновременным повышением уровня ингибиторов кальцификации (белок остеопонтина и гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок) при использовании Vit_D [153, 157].

Результаты нескольких исследований подтверждают: обеспеченность организма витамином D обратно коррелирует с нарушением артериальной жёсткости [133,158,159].

Кроме того, витамин D способствует образованию простациклина и активирует плазминоген-1 в гладкомышечных клетках сосудов, препятствуя тем самым тромбообразованию, клеточной адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток [160,161].

Очередной антиатерогенный механизм действия витамина D связан с регуляцией белков, участвующих в транспорте и клиренсе липидов, вследствие чего уменьшается накопление липопротеинов низкой плотности в макрофагах [51,94].

В 2011 году получены данные о том, что недостаточность витамина D достоверно связана с повышенным диастолическим давлением, уровнем триглицеридов, и с пониженным содержанием липопротеинов высокой плотности [162].

Bellan et al. предположили, что липидный профиль чётко отражает статус витамина D и высокий уровень витамина D достоверно связан с более высокими уровнями холестерина и ЛПВП. Это, по-видимому, подтверждает, что статус витамина D обратно связан с атерогенной дислипидемией и указывает на то, что витамин D может независимо защищать от атерогенного профиля пациентов с диабетом [163]. Полученные данные были подтверждены и в других исследованиях [164].

В исследовании, проведённом E. Zoico и соавт. в 2014 году, была установлена прямая связь между концентрацией витамина D с уровнем липопротеинлипазы, а также обратная — с содержанием триглицеридов [165]. Эти выводы находят подтверждение и в других научных работах [166].

Все вышеописанные «антиатеросклеротические» механизмы действия витамина D объясняют положительную зависимость тяжести атеросклеротического поражения коронарных сосудов с уровнем дефицита витамина D [83].

Взаимосвязь уровня витамин D и атеросклероза была убедительно показана S. Egoğlu с соавторами (2013). Пациенты с атеросклерозом коронарных артерий имели существенно более низкий уровень витамина D ($22,4 \pm 12,7$ мг/л) относительно как группы без признаков коронарного поражения ($26,5 \pm 15,7$ мг/л; $p = 0,008$), так и контрольной выборки [91]. Дополнительно установлена обратная связь между сывороточными уровнями витамина D и показателями по шкале Gensini, а также с толщиной комплекса интима-медиа.

По мнению J. Warren с соавторами уровень витамина D можно считать независимым предиктором коронарного атеросклероза [167].

Работа Yao T. с соавторами показала, что активация VDR с помощью родственных лигандов положительно связана с сократительной способностью миокарда и отрицательно с площадью инфаркта в миокарде. Эти изменения происходят из-за улучшения функции митохондрий, уменьшением объёма повреждений эндоплазматического ретикулума и ослаблением апоптоза кардио-миоцитов [148].

Кроме того, связь между статусом витамина D и атеросклерозом была зарегистрирована у пациентов с СД2. Перекрёстное исследование, в котором были проанализированы 1 018 пациентов с СД2, показало, что поражение периферических артерий постепенно увеличивалось от пациентов с самым высоким до пациентов с самым низким уровнем витамина D в сыворотке крови. Интересно, что эта связь оставалась статистически значимой даже после корректировки на факторы риска, вызванные диабетом, при формировании поражения периферических артерий [168].

Все вышеперечисленные факты наглядно свидетельствуют о значительной протективной роли витамина D по отношению к развитию сосудистых проявлений атеросклеротического процесса в популяции в целом и у больных с сахарным диабетом.

1.8 Полиморфизмы витамина D

Эффекты витамина D реализуются через рецепторы – VDR, каждый из которых состоит из 427 аминокислот. VDR относятся к суперсемейству ядерных рецепторов и активируется путём связывания с активной формой витамина D. При связывании с лигандом ядерные рецепторы активируются и взаимодействуют с ДНК в ядре, распознавая промоторные области генов-мишеней [169]. VDR регулирует активацию целого ряда генов, которые участвуют в атерогенезе [144].

Ген, кодирующий рецептор витамина D, расположен на хромосоме 12 (12q13.11) и характеризуется наличием не менее пяти промоторных регионов, отвечающих за тканеспецифическую транскрипцию. В его состав входят восемь кодирующих экзонов и шесть некодирующих, подвергающихся альтернативному сплайсингу [170]. Ген VDR является важным медиатором действия витамина D, который функционирует как фактор транскрипции при связывании с активной формой витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Предполагается, что изменения гена VDR могут способствовать развитию сахарного диабета путём изменения метаболизма кальция, функции адипоцитов, секреции инсулина и активации цитокинов [65].

Аллель f (T) гена VDR обеспечивает синтез белка, включающего 427 аминокислот. При этом трансляция начинается с первого старт-кодона ATG. У носителей аллеля F (C) инициация трансляции происходит со второго стартового кодона, расположенного во втором экзоне, что приводит к формированию укороченного на три аминокислоты белка. Эта укороченная форма демонстрирует в 1,7 раза более высокую эффективность трансаактивации генов-мишеней. Предполагается, что генотип FF может оказывать защитное влияние при ишемической болезни сердца, что подтверждается данными Hossein-Nezhad A и Lu S, выявивших более редкое появление дефицита витамина D у носителей данного варианта гена [171,172].

Проведённый анализ 20 фибробластных клеточных линий подтвердил, что укороченная форма белка, связанная с аллелем F, проявляет повышенную аффинность к транскрипционному фактору. Этот эффект обусловлен генетическими особенностями промоторных участков генов-мишеней, чувствительных к вариациям активности VDR, зависящим от генотипа.

По данным исследований однонуклеотидный полиморфизм VDR, связанный с низким уровнем витамина D, может являться ФР развития ИБС [173].

Согласно современным данным, до 80 % активности генома связано с эпигенетическим контролем включения белок-кодирующих генов. Генетические вариации в структуре VDR могут оказывать влияние на уровень его экспрессии и стабильность соответствующей мРНК [168]. МикроРНК — это короткие некодирующие РНК, играющие ключевую роль в регуляции транскрипции и по-сттранскрипционной активности генов [174].

Активность экспрессии гена VDR может изменяться как в зависимости от самого витамина D, так и от других факторов, например микроРНК [175].

Полиморфные генетические варианты связаны с предрасположенностью к хроническим заболеваниям, таким как СД2 типа и ССЗ [176,177]. Именно поэтому в последние годы генетический полиморфизм гена VDR рассматривается как один из новых ФР ИБС [49,89,178].

Известно 5 полиморфизмов гена VDR: *ApaI*-(rs7975232) [18], *BsmI*-(rs1544410) [179], *TaqI*-(rs731236) [180], *FokI*-(rs10735810) [181] и *Cdx2*-(rs11568820). Из них наиболее изученными являются первые четыре [182].

Полиморфизм *FokI* гена VDR возникает в результате замены цитозина на тимин, что трансформирует старт-кодон с ATG на ACG. В отличие от других вариантов, он — единственный, который не демонстрирует сцепления с другими полиморфизмами этого гена и приводит к синтезу двух различных белковых форм рецептора витамина D [183,184].

Один из метаанализов показал, что все генетические модели полиморфизма *FokI* были связаны с повышенным риском ИБС [24], однако другие исследования не подтвердили такой связи [183,185].

По литературным данным генетическая изменчивость гена VDR связана с риском ИБС [186]. Raljević D. и соавторы [187] выявили взаимосвязь между TT-генотипом *BsmI* (rs1544410) и GG-генотипом полиморфизма VDR *TaqI* (rs731236) у пациентов с ИБС после острого инфаркта миокарда. А вот связи между полиморфизмом *FokI* (rs2228570) VDR и пациентами с ИБС после острого инфаркта миокарда выявлено не было.

Полиморфизмы *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* гена VDR связаны между собой и находятся между 8 и 9 экзонами в 3'-концевой области гена VDR. Содержащиеся в этой области микросателлитные последовательности — короткая (S) и длинная (L) могут влиять на трансляцию и стабильность мРНК VDR [171]. Полиморфизмы *BsmI* и *ApaI* располагаются на 8 интроне и сцеплены с *TaqI* полиморфизмом, который расположен на 9 экзоне [182].

Полиморфизмы *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* в гене VDR ассоциируются со снижением экспрессии его мРНК, что может приводить к уменьшению уровня витамина D у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя генетические детерминанты участвуют в регуляции концентрации витамина D в кровотоке, степень наследуемости этого показателя, согласно оценкам, не превышает 30–40 %. Нарушение равновесия аллелей зафиксировано только для указанных трёх вариантов; все они входят в общий гаплотип, связанный с 3'-регуляторной областью гена [20].

Yang S. и соавторы сообщили, что у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий витамин D регулирует экспрессию VDR, ослабляя передачу сигналов ядерного фактора каппа В, подавляя воспаление. Кроме того, повышение регуляции VDR способствует дополнительному ингибированию воспаления через активацию транскрипции гена ИЛ-10 с помощью специфичных промоторов [188].

Одним из возможных механизмов влияния полиморфизмов VDR на атеросклеротический процесс может служить недостаточное торможение сигнального пути NF-κB, в результате чего продлевается активация макрофагов и повышается экспрессия адгезивных молекул на эндотелиальных клетках [189].

По результатам исследования в Белорусской популяции повышенный риск развития ИБС на 17,1% имели исследуемые с генотипом bbFF гена VDR и на 28,1% с генотипом bbFf [190].

Проспективное исследование DIABHYCAR показало, что гаплотип, включающий минорный аллель *BsmI*, основной аллель *ApaI* и минорный аллель *TaqI* VDR, был связан с более высоким риском развития ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от влияния других ФР сердечно-сосудистых заболеваний [191]. По результатам исследования было выявлено, что более низкие уровни витамина D и генетические варианты гена VDR (*FokI* и *TaqI*) связаны с восприимчивостью к СД2 типа и ИБС. У пациентов с СД2 типа и ИБС генотип Tt встречался чаще, чем у пациентов с СД без ИБС [188]. Результаты другого исследования продемонстрировали достоверно более высокий риск развития ИБС в генотипах Tt+tt *TaqI* гена VDR также и аллеля t в группе СД2 типа с ИБС по сравнению с контролем. Кроме того, концентрации витамина D и распространённость полиморфизмов VDR (*BsmI*, *TaqI*) коррелировали с риском развития ИБС [192]. По данным проспективного исследования с участием 15 103 человек с СД2 типа без ССЗ более высокие концентрации витамина D были достоверно положительно связаны с более низким риском развития ССЗ и ишемической болезнью сердца у больных СД2 типа, причём такая зависимость прослеживалась вне влияния генетических факторов, включая вариации в структуре гена VDR. Минимальные значения риска фиксировались при уровне витамина D в сыворотке, приближающемся к 50 нмоль/л [34].

В рамках другого исследования было выявлено, что сниженные показатели витамина D в сочетании с полиморфизмами *FokI* и *TaqI* гена VDR и генетические варианты гена VDR связаны с восприимчивостью к СД2 типа и ИБС. У пациентов с СД2 типа и ИБС генотип Tt встречался чаще, чем у пациентов с СД без ИБС [193].

Мета-анализ 47 исследований «случай-контроль» показал достоверную связь между геном VDR *FokI* и полиморфизмами *BsmI* (Bb) и восприимчивостью к СД2 типа в общей популяции и этнически специфическом анализе. Однако, не было обнаружено никакой связи с полиморфизмами *TaqI* и *ApaI*. Более того, объединённые результаты анализа подгрупп показали значительную связь между полиморфизмами *FokI*, *TaqI* и *BsmI* и СД2 типа в некоторых подгруппах [194].

Мало изучены генетические полиморфизмы гена VDR и их ассоциация с распространённостью атеросклероза коронарных артерий среди больных с СД2 типа и в Республике Дагестан. Изучение ассоциации генетических факторов дефицита витамина D у больных СД2 типа с атеросклерозом коронарных артерий стало одной из задач данной работы.

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что поддержание адекватного статуса витамина D и предотвращение его дефицита могут помочь предотвратить прогрессирование ССЗ у пациентов с СД2 типа [109].

1.9 Алгоритмы диагностики сосудистых поражений

К настоящему времени накоплен объём знаний, который позволяет говорить о наличии взаимосвязи между уровнем витамина D и атеросклерозом коронарных артерий. Однако, отсутствие прямой зависимости между восполнением недостатка витамина D и достоверным улучшением в течение атеросклеротического процесса заставляет задуматься о возможном присутствии других факторов, связанных с витамином D, которые также оказывают своё влияние на прогрессирование атеросклероза сосудов. СД2 типа, помимо своего всё более широкого распространения, достоверно связан с дефицитом витамина D. Кроме того, это заболевание само по

себе является мощным ФР для утяжеления патогенетических механизмов атеросклероза. Именно по этим причинам в наше исследование были включены пациенты с этим заболеванием.

Начало исследований ассоциации полиморфизмов гена VDR с различными патологическими процессами показало один из возможных механизмов, который мог бы объяснить отсутствие описанных выше прямых взаимосвязей.

Использование закономерностей ассоциации таких полиморфизмов с фактом и тяжестью атеросклеротического поражения в виде алгоритмов ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий позволило бы рано выявлять группы высокого риска и раньше воздействовать на модифицируемые ФР атеросклероза для улучшения прогноза заболевания.

По мнению некоторых авторов, генетический скрининг может послужить причиной переоценки риска сердечно-сосудистых заболеваний с умеренного на высокий у 12% пациентов [195].

Заключение

Как в России, так и в Республике Дагестан фиксируется высокая распространённость витамина D дефицитных состояний независимо от уровня инсоляции территорий.

С одной стороны, дефицит витамина D доказано ассоциирован с повышенной распространённостью и степенью тяжести протекания сердечно-сосудистых атеросклеротических заболеваний. Дефицит этого витамина достоверно повышает риск смертности от ССЗ, в частности, от сердечной недостаточности.

Более того, существуют результаты довольно большого количества исследований, которые раскрывают некоторые механизмы такого протективного действия витамина D на сосудистую систему: участие в клеточной пролиферации, дифференцировке и функции, а также влияние на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и подавление воспалительного процесса.

С другой стороны, исследования по восполнению дефицита витамина D не демонстрируют прямой зависимости в улучшении патологических состояний, сопровождающихся этим дефицитом.

Данная ситуация заставляет подозревать наличие дополнительных факторов, влияющих на реализацию протективной функции витамина D, и делает необходимым дальнейшее изучение действия витамина D.

Сосудистые атеросклеротические поражения, в том числе и сосудов сердца, являются также проявлением недостаточной компенсации и осложнением СД. Дефицит Vit_D также негативно влияет на развитие атеросклероза сосудов при СД2 типа, что повышает риск популяции людей с сочетанными состоянием дефицита витамина D и СД2 типа подвергнуться риску развития сосудистых и, в частности, сердечно-сосудистых катастроф.

Витамин D может оказывать своё протективное действие на развитие атеросклероза и его сосудистых поражений через экспрессию VDR, расположенных в самых разных органах и системах организма, включая сердечно-сосудистую систему.

Влиять на этот процесс реализации предполагаемых протективных функций витамина D могут в том числе и полиморфизмы VDR. В данной работе предпринята попытка изучения ассоциации наиболее часто встречающихся полиморфизмов VDR и степени тяжести сосудистых атеросклеротических поражений у пациентов с дефицитом витамина D и СД2 типа с целью формирования критериев (условий) формирования групп для скрининга сосудистых поражений в этой когорте пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для достижения поставленной научной цели и выполнения поставленных задач проведено поперечное (одномоментное), когортное, сравнительное исследование случай – контроль на базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России за промежуток времени с 2018 по 2022 годы.

Участниками обследования стали пациенты с подтверждёнными диагнозами ИБС и СД2, которым были выполнены молекулярно-генетические и клинико-инструментальные исследования после получения письменного информированного согласия.

Молекулярно-генетическая диагностика выполнялась на базе «Научно-клинического объединения ГБУ РД «НКО «Дагестанского центра кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии им. А. Махачева» и на базе диагностической лаборатории научно-исследовательского института экологической медицины Дагестанского государственного медицинского университета Минздрава России.

2.2 Материалы исследования

2.2.1 Характеристика выборки

В исследовании принял участие 81 пациент с СД2 типа. В группу сравнения вошли 56 пациентов без СД2 типа, а в группу контроля - 23 пациента без СД2 типа и атеросклероза коронарных сосудов. Эти пациенты проходили плановое обследование и лечение на базе «Научно-клинического объединения 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.

Критерии включения:

- согласие на участие в исследовании (согласно Хельсинской декларации от 1964 г. (последний пересмотр в 2013 г.);
- диагноз атеросклероз коронарных артерий;
- диагноз СД2 типа у половины пациентов.

Критерии невключения:

- отказ от подписания информированного согласия;
- онкологические, острые соматические и инфекционные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы (в том числе субклинический гипотиреоз), неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимая патология печени и почек, тяжёлые хронические осложнения сахарного диабета;
- приём препаратов, содержащих витамин D, соли кальция.

Кроме пациентов с поражением коронарных сосудов была обследована и контрольная группа, в которую вошли 23 человека сопоставимого возраста без признаков заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения углеводного обмена. Им была также проведена коронарография и определен уровень гликированного гемоглобина из общей популяции. Распределение пациентов по группам в зависимости от наличия СД2 и степени стеноза коронарных артерий отражено в табл. 1.

Таблица 1 - Критерии формирования подгрупп

Критерий формирования группы	Гр0	Гр1	Гр2	Гр3	Гр4
СД2 типа	-	-	-	+	+
Стеноз коронарных артерий	-	1	2	1	2

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

Распределение пациентов в группах по половозрастным параметрам, а также параметры анамнеза сахарного диабета 2 типа (вид антиатеросклеротической терапии, стаж сахарного диабета у больных у пациентов с этим заболеванием) представлены в таблицах 2 и 3.

Результаты молекулярно-генетических методов, включая описательную статистику, представлены в таблицах 6-8, а графически – на рисунках 1-5.

Таблица 2 – Состав исследуемых групп по полу и возрасту

Пара-метр/	Гр0 N=23	Гр1 N=19	Гр2 N=38	Гр3 N=45	Гр4 N=36	Р значение
------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------------

Группа	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]	P>0,05
Пол м/ж	14/9	8/11	6/32	14/31	12/24	P>0,05
стаж СД2 лет	-	-	-	6,0 [6,0;7,0]	7,0 [6,0;9,0]	P>0,05

Таблица 3 – Вид сахароснижающей, гиполипидемической и гипотензивной терапии в группах исследования

Группа без СД (n=57)			Группа с СД (n=81)		
Статины	57	100%	Статины	79	97,5%
Бетаблокаторы	46	80,7%	Бетаблокаторы	68	84,0%
Ингибиторы АПФ	43	75,4%	Ингибиторы АПФ	56	69,1%
Антикоагулянты	52	91,2%	Антикоагулянты	71	87,7%
Блокатор медленных кальциевых каналов	8	14,0%	Блокатор медленных кальциевых каналов	10	12,3%
Антагонист рецепторов ангиотензина II	3	5,3%	Антагонист рецепторов ангиотензина II	10	12,3%
			Бигуаниды	55	67,9%
			Инсулинотерапия	11	13,6%
			Сульфонилмочевины	39	48,1%
			ИДПП-4	3	3,7%
			Иsglт2	1	1,2%

2.2.2 Предмет исследования

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

2.3 Методы исследования

2.3.1 Диагностика макрососудистых осложнений СД2 типа со стороны коронарных артерий и состояния углеводного обмена

С целью диагностики атеросклероза всем участникам исследования проведена ангиографии коронарных сосудов и биохимическое исследование.

2.3.1.1 Определение показателей липидного спектра

Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись ферментативным методом на аппарате UniCel D*С 800 (США).

За дислипидемию принимали повышение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Критериями дислипидемии принимались критерии Всероссийского научного общества кардиологов, для больных с ИБС (уровень общего холестерина более 4,5 ммоль/л; уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л).

2.3.1.2 Ангиография коронарных артерий

Диагноз атеросклеротического поражения коронарных артерий пациентам был выставлен на основании результатов проведённой коронарной ангиографии на базе ГБУ РД «НКО «Дагестанского центра кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии им. А. Махачева» г. Махачкала с 2018 по 2022 г.

На ангиографии коронарных артерий оценивалось количество поражённых атеросклерозом сосудов, согласно клиническим рекомендациям РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2018-2020 г.

Коронароангиография выполнялась через трансрадиальный доступ по методике М. Judkins (1968). Контрастное вещество (омнипак) вводилось болюсно: 5-10 мл на каждую инъекцию. Фиксация состояния коронарных артерий производилась с частотой 25 кадров/секунду. Использовалась ангиографическая установка General

Electric. Оценка коронарных артерий, тип кровоснабжения, число поражённых сосудов осуществлялась визуально. В каждой подгруппе пациентов оценивалось количество поражённых сосудов (критерий: стеноз более 50%).

2.3.1.3 Исследование состояния углеводного обмена

Для оценки углеводного обмена у всех участников исследования определялись показатели гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови натощак.

Содержание глюкозы в плазме крови натощак оценивалось глюкозооксидазным методом в ммоль/л на приборе Synchron CX9ALX (Beckman, США). Нормативные значения 3,3 - 6,1 ммоль/л.

Проведено исследование углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) на анализаторе VIRIANT II TURBO, автоматизированная система точность метода высокoeffективной жидкостной хроматографии, Bio-Rad Laboratories, г. Москва. Нормативные значение: менее 6,0%.

2.3.2 Молекулярно-генетические исследования

Выделение геномной ДНК было проведено из 100 мкл периферической крови с использованием коммерческого набора Проба-Рapid-Генетика (ДНК-технология, Россия), согласно инструкции производителя.

Взятие цельной периферической крови проводилось в вакуумные пластиковые пробирки типа Vacuette объёмом 4,0 мл с добавленной в качестве антикоагулянта солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл.

Генотипирование полиморфных сайтов гена VDR (*FokI* (rs2228570, A $\Rightarrow$ G) *BsmI* (rs1544410, G $\Rightarrow$ A), *TagI* (rs731236, T $\Rightarrow$ C)) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ПЦР-РВ).

Принцип метода ПЦР основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. В смесь для

амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма.

После окончания ПЦР проводится раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением прибора в виде графика (кривые температуры плавления). Детекция и учёт результатов осуществляется детектирующим амплификатором автоматически. Если сигнальный зонд частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления (°C) такого дуплекса будет ниже температуры плавления (°C) дуплекса в случае полной комплементарности зонда. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводилась интерпретация результатов анализа.

ПЦР-РВ проводилось на приборе ДТлайт (ДНК-Технология, Россия) с использованием наборов для ДНК-диагностики «Генетика Метаболизма Кальция» (ДНК-Технология, Россия), в соответствии с протоколами производителя.

2.3.3 Определение уровня витамина D

Для верификации обеспеченности витамином D проводилось определение уровня витамина D в плазме венозной крови с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализ крови (ECLIA) - Cobas 800 фирмы Roche, г. Москва. Нормативные значения согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D» 2017 г.):

1. дефицит витамина D: <20 нг/мл;
2. недостаточность витамина D: от 20 до 30 нг/мл;
3. адекватные уровни витамина D: 30-100 нг/мл.

2.3.4 Клинические методы обследования больных

Для обеспечения сопоставимости подгрупп у всех участников оценивались антропометрические параметры, включая рост, массу тела, окружности талии и бёдер. Оценка избытка веса проводилась на основании критериев, установленных

Международной федерацией диабета (IDF, 2006). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле А. Quetelet, как отношение массы тела к квадрату роста ($\text{кг}/\text{м}^2$) и оценивали согласно классификации ВОЗ. Стаж (длительность) заболевания СД2 типа и ИБС рассчитывались с момента установления диагноза.

2.3.5 Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием методов непараметрического анализа, так как полученные данные не подчиняются нормальному закону распределения. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1.1 (IBM Corporation), STATISTICA 14.0.0.15 (StatSoft.Inc). Данные результатов исследования описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса с поправкой Бонферрони. С целью построения классификационных правил в среде SPSS использовались алгоритмы случайного леса (RANFOR) и классификационных деревьев (TREE).

Для анализа категориальных переменных применялся χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимые различия фиксировались в случаях, когда вычисленное значение критерия превышало $p=0,001$.

Для минимизации вероятности ошибки первого рода — ложного обнаружения значимых различий применяли χ^2 -критерий с коррекцией Йейтса и критерий Фишера. Значения p выше 0,05 указывали на отсутствие статистически достоверных различий, а p ниже этого порога — на их наличие.

В расчётах относительных величин основным индикатором эффекта выступал коэффициент шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию ФР, к вероятности наступления события в контрольной группе.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). ОШ показывает во сколько раз шанс развития патологии в исследуемых группах превышает

шанс развития этого же события для контрольной группы. ОШ считается статистически значимым если 1 не попадает в доверительный интервал, т.е. ОШ если равно 1, это значит, что статистической значимости между группами нет.

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной, если доверительный интервал выходил за пределы границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Количественной мерой эффекта при сравнении относительных показателей являлся показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии ФР выше риска исхода при отсутствии ФР.

Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались по шкале Чеддока.

Для оценки диагностической значимости признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых.

Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (см. Приложение А).

В процессе обработки данных биохимических параметров оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (квартиль (Q)1:25%; квартиль (Q)3:75%); статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%; для сравнения групп (более двух) использовался непараметрический критерий Краскала-Уоллиса. Для выявленных статистически значимых различий проводился апостериорный анализ или попарное сравнение групп с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони для уточнения того, между какими именно группами имеются статистически значимые различия.

В качестве нулевой гипотезы считалось: распределение параметра является одинаковым для категорий Гр.

В данной работе был использован алгоритм «Дерево решений» с использованием метода C&RT (Classification And Regression Trees - деревья классификации и

регрессии) или CRT. В данном случае зависимая переменная - Гр, принимающая значения от 0 до 4, а независимые переменные — это биохимические показатели. Вместе с ним задействуется алгоритм «ROC анализ», дающий дополнительные инструменты для анализа построенных моделей и их верификации.

Для выделения значимых независимых переменных был использован алгоритм «Случайный лес». Параметры HbA1c, глюкоза, ТГ и витамина D являлись самыми значимыми переменными.

Статистическая обработка данных генетических полиморфизмов проведена с использованием программы «SPSS 28.0.1.1 for Windows» («SPSS, Inc», США). Аллельным вариантам полиморфных генов провели 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 контролей или между подгруппами больных.

Значимыми считали различия при уровне статистической значимости $p=0,05$. Показатели «отношения шансов» - OR (odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI), полученным при учёте стандартной ошибки, рассчитывались для «редкого» аллеля, носителей «редкого» аллеля (гетерозигот + гомозигот по «редкому» аллелю) относительно «частых» аллелей и гомозигот по «частому» аллелю, соответственно. Исследование проводили по всем парам групп (таблица 1). Исследовали полиморфизмы генов-кандидатов *FokI* (*rs2228570 A>G*), *BsmI* (*rs1544410 C>A*), *TaqI* (*rs731236 A>G*). *FokI*: FF (AA), Ff (AG), ff (GG). *BsmI*: BB (AA), Bb (AG), bb (GG). *TaqI*: TT (TT), Tt (TC), tt (CC).

В таблицах: если $p>0,05$, то равновесие Харди-Вайнберга (HW) соблюдается.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ результатов биохимических показателей для решения задачи по определению взаимовлияния параметров в группах

В таб. 4 отражены результаты оценки углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена в группах исследования.

Таблица 4 - Сравнение групп исследования по показателям углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена

Параметр/группа	Гр0 N=23	Гр1 N=19	Гр2 N=38	Гр3 N=45	Гр4 N=36	Р 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 =0,001 P ₁₃ =0,001 P ₁₄ =0,001 P ₂₃ =0,001 P ₂₄ =0,001
НbA1c, %	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 =0,001 P ₀₄ =0,001 P ₁₃ =0,001 P ₁₄ =0,001 P ₂₃ =0,001 P ₂₄ =0,001
Кальций, 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 р без индекса означает «статистическая значимость во всех парах групп». ТГ – триглицериды, НbA1c – гликированный гемоглобин, Vit_D – витамин D.

Статически значимые различия по показателям уровня ТГ, глюкозы натощак и НbA1c выявлены между Гр₀ и Гр₃, Гр₀ и Гр₄. Также выявлены значимые различия по уровню глюкозы натощак и показателю НbA1c между Гр₁ и Гр₃, Гр₁ и Гр₄, Гр₂ и Гр₃,

а также Гр₂ и Гр₄. Статической значимости между группами по показателю уровню кальция и витамина D не выявлено.

Гр₃ и Гр₄ (пациенты с СД2 типа) ожидаемо достоверно отличались от Гр₁, Гр₂ и Гр₀ (группы без СД2 типа) по показателям гликированного гемоглобина и гликемии натощак.

А вот показатель уровня ТГ оказался выше в группах с сахарным диабетом Гр₃ и Гр₄) по сравнению со всеми другими группами. Между группами пациентов с СД2 типа (Гр₃₋₄) различий в уровне ТГ выявлено не было.

Поскольку изучалось сочетанное воздействие нескольких факторов риска на макрососудистые осложнения СД2 типа, то на первом этапе такого анализа выявлены наиболее значимые факторы риска: ТГ, Vit_D и HbA1c (см. Приложение Б и Приложение В для Гр₃ и Гр₄ соответственно).

Выявлена градация важности этих переменных, рассчитано отношение шансов. Последний показатель для обеих групп (Гр₃ и Гр₄) свидетельствует о том, что вероятность развития атеросклероза в этих группах по отношению к контрольной группе (Гр₀) выше в 16 и 648,6 раз соответственно. Полученные при статистическом анализе параметры (табл. 5) позволяют делать прогностический вывод.

Таблица 5 – Расчётные статистические показатели для Гр₃ и Гр₄

Показатель	Гр3	Гр4
Чувствительность (Se)	0,721	0,986
Специфичность (Sp)	0,857	0,904
Диагностическая точность	73,5%	96,6%
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,79	0,99
Критерий Фишера (двусторонний) равен	p<0,05	p<0,05
Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом для групп Гр ₀ и Гр ₃ , критерий ф	0,372	0,932

Проведённый анализ с применением алгоритма «Дерева решений» (см. Приложение Б и Приложение В) выявил наличие ассоциации сочетания факторов риска у пациентов с СД2 типа и макрососудистым осложнением (однососудистым и многососудистым поражением) коронарных артерий:

однососудистое поражение коронарных артерий ассоциировано с уровнем ТГ большим или равным 2,75 ммоль/л с уровнем витамина D выше 9,3 нг/мл или уровнем ТГ выше 2,7 ммоль/л.

Многососудистое поражение коронарных артерий ассоциировано:

с уровнем витамин D равном или больше 9,8 нг/мл и уровнем HbA1c более 7,7% или с уровнем витамина D больше 9,85 нг/мл, уровнем ТГ выше 2,15 ммоль/л и уровнем HbA1c больше или равном 5,4 %, или

с уровнем витамина D больше 9,85 нг/мл и уровнем HbA1c больше 5,9%.

3.2 Результаты молекулярно-генетических методов исследования

3.2.1 Описательная статистика полиморфизма *FokI*

Проведено определение частоты встречаемости генотипов полиморфизма *FokI* во всей выборке и каждой из групп исследования (табл. 6 и Рис. 2).

Частота встречаемости полиморфизма *FokI* среди обследованных жителей республики Дагестан во всей выборке составила: генотипа ff (гомозигота по рецессивному генотипу) 50%, генотипа Ff (гетерозигота) 42%, генотипа FF (гомозигота по доминантному генотипу) 8%.

Таблица 6 - Доля генотипов полиморфизма *FokI* (rs2228570 A>G) гена VDR в группах исследования

Гр	<i>FokI</i>			Итого	HWE (p value)
	1(FF=AA)	2(Ff=AG)	3 (ff=GG)		
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

HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) — статистическая значимость присутствует.

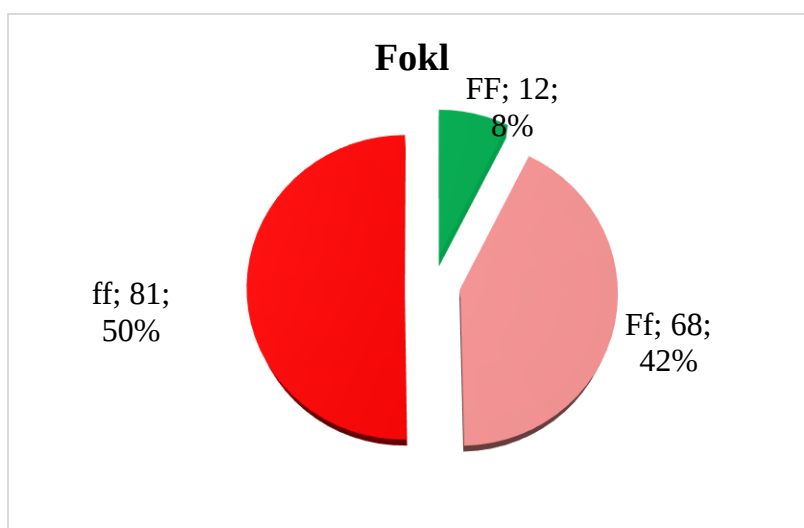


Рисунок 2 - Распределение долей генотипов полиморфизма *FokI* в доминантной гомозиготе (FF), в гетерозиготе (Ff) и в рецессивной гомозиготе (ff) в выборке

3.2.2 Описательная статистика полиморфизма *BsmI*

Результаты определения доли генотипов полиморфизма *BsmI* во всей выборке и каждой из групп исследования (табл. 7 и рис. 3).

Частота встречаемости полиморфизма *BsmI* среди обследованных жителей республики Дагестан во всей выборке составила: генотипа bb (гомозигота по рецессивному генотипу) 15%, генотипа Bb (гетерозиготный генотип) 43%, генотипа BB (гомозигота по доминантному генотипу) 42%.

Таблица 7 - Доля генотипов полиморфизма *BsmI* (rs1544410 C>A) гена VDR в группах исследования

Гр	<i>BsmI</i>			Итого	HWE (p value)
	1(BB=AA)	2 (Bb=AG)	3(bb=GG)		
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

HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) — статистическая значимость присутствует.

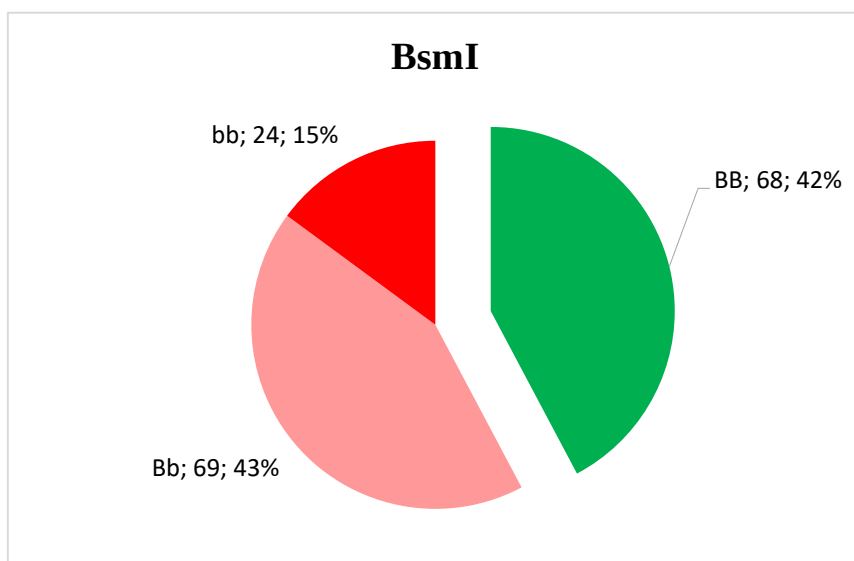


Рисунок 3 – Распределение долей генотипов полиморфизма *BsmI* в доминантной гомозиготе (BB), в гетерозиготе (Bb) и в рецессивной гомозиготе (bb) во всей выборке

3.2.3 Описательная статистика полиморфизма *TaqI*

Результаты определения доли генотипов полиморфизма *TaqI* во всей выборке и каждой из групп исследования (табл. 8 и рис. 4).

Таблица 8 – Доля генотипов полиморфизма *TaqI* (*rs731236 A>G*) гена VDR в группах исследования

Гр	TaqI			Итого	HWE (p value)
	1(TT=TT)	2(Tt=TC)	3(tt=CC)		
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

HWE - равновесие Харди-Вайнберга соблюдается ($p > 0,05$) — статистическая значимость присутствует.

Частота встречаемости полиморфизма *TaqI* среди обследованных жителей республики Дагестан во всей выборке составила: генотипа *tt* (гомозигота по рецессивному генотипу) 16%, генотипа *Tt* (гетерозиготный генотип) 40%, генотипа *TT* (гомозигота по доминантному генотипу) 44%.

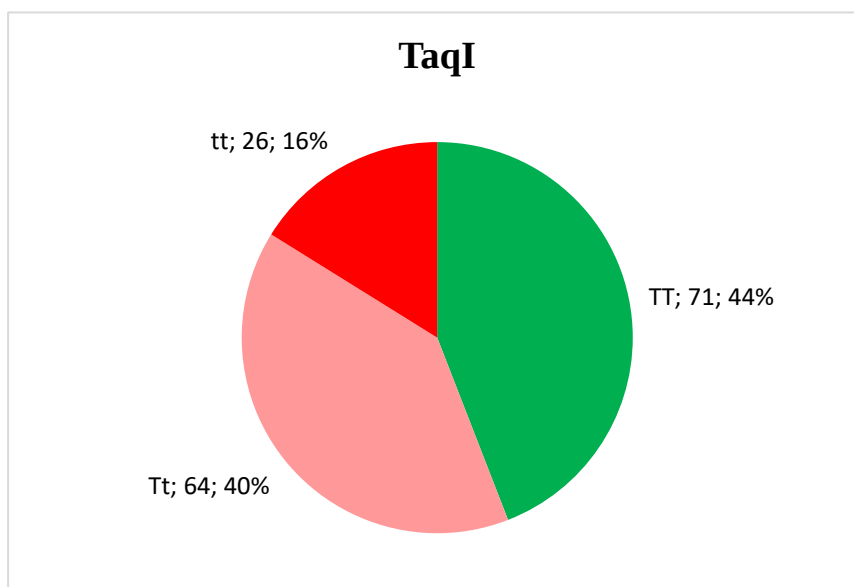


Рисунок 4 – Распределение долей генотипов *TaqI* полиморфизма в доминантной гомозиготе (*TT*), в гетерозиготе (*Tt*) и в рецессивной гомозиготе (*tt*) во всей выборке

Во всех группах исследования, включая контрольную группу, выявлены полиморфизмы гена витамина D: *FokI*, *BsmI* и *TaqI*. Максимальная ассоциация выявлена с СД2 у полиморфизма *FokI*, а с дефицитом витамина D у полиморфизма *TaqI*. Самое большое количество пациентов имели вариант гомозиготы по рецессивному генотипу полиморфизма *FokI*. Доля пациентов с рецессивной гомозиготой полиморфизмов *TaqI* и *BsmI* в обоих составляла 15%-16%. Самое малое количество обследованных имели гомозиготу по доминантному генотипу полиморфизма *FokI*. Практически одинаковая доля обследованных имели гомозиготные варианты по доминантному генотипу и гетерозиготные варианты полиморфизмов и *TaqI*.

3.2.3 Ассоциация различных полиморфных вариантов гена VDR с риском развития с СД2 типа. Сравнительный анализ контрольной группы и группы с СД2

При сравнительном анализе генетических параметров в контрольной группе и в группе с СД2 типа выявлены наиболее значимые параметры: *TaqI*, *BsmI*, *FokI*. Отношение шансов (OR) = 25,0 (95% ДИ 6,8 – 91,8), что подтверждает более высокую (в 25,0 раз) вероятность обнаружить нарушение углеводного обмена в группе с СД2 типа по отношению к Гр₀. Диагностическая точность по таблице сопряжённости 86,5%. Чувствительность (Se) = 0,8, говорит о вероятности обнаружения патологии в группе с СД2 - 82%. Специфичность (Sp) = 0,7. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,8 (см. Приложение Г) позволяет делать прогностический вывод.

3.3 Определение характера поражения коронарных артерий по данным коронарографии

Степень поражения коронарных артерий оценивалась по результатам контрастной коронарографии согласно клиническим рекомендациям РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2018-2020 г. Все пациенты разделены по группам в зависимости от наличия одно- или многососудистого поражения коронарных артерий (Табл.1).

3.4 Анализ взаимосвязи степени поражения коронарных артерий с ассоциациями полиморфных вариантов VDR

3.4.1 Сравнительный анализ контрольной группы и группы с СД2 типа и однососудистым поражением коронарных сосудов

При сравнительном анализе исследуемых генетических параметров в Гр₀ и в Гр₃ выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *BsmI*.

Отношение шансов (OR) = 33,8, ДИ (3,9 – 289,6), что говорит о том, что вероятность обнаружить патологию в Гр₃ по отношению к Гр₀ выше в 33,8 раз.

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 79,4% (см. ПРИЛОЖЕНИЕ Ж). Чувствительность (Se)=0,792, что говорит о том, что вероятность обнаружения патологии в Гр₀₋₃ составляет 79%. Специфичность (Sp)= 0,909, означает, что вероятность обнаружения исследуемых без патологии в Гр₀₋₃ составляет 90%.

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия факторов риска (ФР) для групп Гр₀ и Гр₃, точный критерий Фишера (двусторонний)

равен $p < 0,05$. Критерий оценки силы связи между ФР и исходом для групп Гр₀ и Гр₃: критерий ϕ равен 0,530. Согласно экспертной шкале, сила связи относительно сильная.

Площадь под ROC-кривой (AUC)=0,7, что означает по экспертной шкале оценок, что качество модели хорошее, что позволяет сделать вывод о наличии ассоциации полиморфных вариантов гена VDR у пациентов с СД2 типа и однососудистым поражением коронарных артерий из Гр₃.

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

При сравнительном анализе исследуемых генетических параметров в Гр₀ и Гр₄ выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *FokI*, *BsmI*.

Отношение шансов (OR) = 25,1 (95% ДИ 5,7 – 110,2), что говорит о том, что вероятность обнаружить атеросклероз в Гр₄ по отношению к Гр₀ выше в 25,1 раз.

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 83,1%. Чувствительность (Se)=0,825, говорит о том, что вероятность обнаружения патологии в Гр₀₋₄ составляет 82%. Специфичность (Sp)= 0,842, означает, что в Гр₀₋₄ вероятность обнаружения исследуемых без патологии составляет 84%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,9 позволяет делать прогностический вывод.

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия ФР для групп Гр₀ и Гр₄ точный критерий Фишера (двусторонний) равен $p < 0,05$. Критерии оценки силы связи между ФР и исходом для групп Гр₀ и Гр₄: критерий ϕ равен 0,639. Согласно экспертной шкале, сила связи сильная.

Проведённый анализ с применением алгоритма «Дерева решений» (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 3) позволяет сделать вывод о наличии ассоциации полиморфных вариантов гена VDR у пациентов с СД2 типа и многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов из Гр₄.

3.4.3 Сравнительный анализ в группе контроля и в группе без СД2 типа с однососудистым поражением коронарных сосудов

Результаты анализа генетических параметров в Γp_0 и Γp_1 : *TaqI*, *FokI*, *BsmI*. Отношение шансов (OR) = 18,6 (ДИ 3,8- 91,1): вероятность обнаружить атеросклероз в Γp_1 по отношению к Γp_0 выше в 18,6 раз (ПРИЛОЖЕНИЕ Д).

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 81,0%: диагностический тест обладает высокой точностью. Чувствительность (Se)=0,824: вероятность обнаружения патологии 82% у исследуемых в Γp_{0-1} . Специфичность (Sp)= 0,800: вероятность обнаружения исследуемых без патологии в Γp_{0-1} составляет 80%. Площадь под ROC-кривой (AUC)=0,8: качество модели хорошее, что позволяет сделать вывод о наличии однососудистого поражения коронарных артерий у пациентов без СД2 типа.

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия ФР для групп Γp_0 и Γp_1 , точный критерий Фишера (двусторонний) равен $p < 0,05$. Критерии оценки силы связи между ФР и исходом для групп Γp_0 и Γp_1 : критерий ϕ равен 0,615 - сила связи сильная.

3.4.4 Сравнительный контроль в группе контроля и в группе пациентов без СД2 типа с многососудистым поражением коронарных сосудов

При анализе исследуемых генетических параметров в Γp_0 и в Γp_2 выявлены наиболее значимые переменные: *TaqI*, *FokI*, *BsmI*. Отношение шансов (OR) = 33,0 ДИ (7,3-148,4), что говорит о том, что вероятность обнаружить однососудистое поражение коронарных сосудов в Γp_2 по отношению к Γp_0 выше в 33 раза. Диагностическая точность по таблице сопряжённости 85,2% - высокая. Чувствительность (Se)=0,854: вероятность обнаружения патологии в Γp_{0-2} составляет 85%. Специфичность (Sp)= 0,850: вероятность обнаружения исследуемых без патологии в Γp_{0-2} составляет 85%. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия ФР для групп Γp_0 и Γp_2 , точный критерий Фишера (двусторонний) равен $p < 0,05$. Критерии оценки силы связи между ФР и исходом для групп Γp_0 и Γp_2 критерий ϕ равен 0,685: сила связи сильная. Площадь под ROC-кривой (AUC)=0,9 (см. ПРИЛОЖЕНИЕ Е).

3.4.5 Сравнительный контроль в группе пациентов с СД2 типа и без СД2 типа с однососудистым поражением коронарных сосудов

При сравнительном анализе исследуемых генетических параметров в Гр₁ и в Гр₃, были выявлены наиболее значимые переменные: *BsmI*, *TaqI*, *FokI*. Выявлена градация важности этих переменных. При анализе таблицы сопряжённости было рассчитано отношение шансов (OR) = 3,1 (0,9 – 10,8), что говорит о том, что вероятность атеросклероза в Гр₃ по отношению к Гр₁ выше в 3,1 раза. Диагностическая точность по таблице сопряжённости 70,3%. Чувствительность (Se)=0,8; Специфичность (Sp)=0,5.

Площадь под ROC-кривой (AUC)=0,64, что означает по экспертной шкале оценок, что качество модели хорошее, которое в свою очередь определяется решающими правилами, при применении которых, возможно прогнозирование однососудистого поражения атеросклерозом коронарных артерий у пациентов с СД2. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска для групп Гр₁ и Гр₃, точный критерий Фишера (двусторонний) равен 0,09579. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом для групп Гр₁ и Гр₃: критерий ϕ равен 0,23. Сила взаимосвязи средняя. (ПРИЛОЖЕНИЕ И).

3.4.6 Сравнительный контроль в группе пациентов СД2 типа и без СД2 типа с многососудистым поражением коронарных сосудов

При анализе исследуемых генетических показателей в Гр₂ и Гр₄, были выявлены переменные: *TaqI*, *FokI*, *BsmI*. Выявлена градация важности этих переменных. При анализе таблицы сопряжённости было рассчитано отношение шансов (OR) = 2,6(0,95 – 6,79), что говорит о том, что вероятность атеросклероза в Гр₄ по отношению к Гр₂ в 2,6 раз. выше. Диагностическая точность по таблице сопряженности 60,8%. Чувствительность (Se)=0,6. Специфичность (Sp)=0,6. Площадь под ROC-кривой (AUC)=0,64, что означает по экспертной шкале оценок, что качество модели среднее. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска для групп Гр₂ и Гр₄, точный критерий Фишера (двусторонний) равен 0,08525. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом для групп Гр₂ и Гр₄: критерий ϕ равен 0,22. Сила взаимосвязи средняя (Приложение К).

3.4.7 Критерии отбора пациентов с СД2 типа в группы риска для дальнейшего активного мониторингирования и лечения с целью ранней профилактики сосудистых катастроф.

У пациентов с СД2 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 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*).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для достижения целей данной работы исследовались ассоциации *FokI*, *TaqI*, *BsmI* полиморфных вариантов гена *VDR* у пациентов с СД2 типа с различной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий – жителей республики Дагестан. Кроме этого, у пациентов, вошедших в исследование, определялись уровни витамина D, ТГ, HbA1C и глюкозы крови натощак.

4.1 Биохимические исследования

Биохимические исследования напрямую не использовались для достижения заявленной цели исследования. Однако, их результаты применялись для отбора пациентов и создания однородных групп.

Кроме того, результаты этих исследований могли косвенно отражать степень воздействия исследуемых основных параметров (полиморфизмов гена *VDR*), либо самостоятельно влиять на течение исследуемого МСО СД2 со стороны коронарных артерий — атеросклероза коронарных сосудов.

4.1.1 Показатель витамина D

Уровень витамина D был снижен во всех исследуемых группах, включая группу контроля, до уровня, согласно классификации, используемой в Российской Федерации, обозначаемого «Дефицит витамина D». Показатели распространённости дефицита витамина D превышают уровни, определённые в большом популяционном исследовании, которое проводилось в регионах страны [29].

Данный факт может быть частично объяснён сезонностью рассматриваемого параметра, временем проведения исследования и особенностями ношения одежды местным населением. С другой стороны, этот факт заставляет задуматься о том, что довольно высокий уровень недостаточности этого витамина определяется в когорте граждан республики Дагестан в возрасте высокого риска проявления атеросклеротических изменений.

4.1.2 Углеводный обмен

Показатели, определяющие углеводный обмен — HbA1C и уровень гликемии натощак, были достоверно повышены в группах пациентов с диагнозом сахарный диабет по сравнению со всеми другими группами.

С одной стороны, это воспринимается закономерным, так как пациенты страдали сахарным диабетом. С другой, этот факт может свидетельствовать о недостаточной компенсации пациентов с СД2.

Примечательным является тот факт, что уровень HbA1C в Гр₄ (пациенты с СД2 типа и многососудистым поражением) имел тенденцию (достоверность этого различия статистически не подтверждена) к более высокому значению по сравнению с пациентами Гр₃ (СД2 типа и однососудистым поражением). Этот факт косвенно подтверждает возможную ассоциацию уровня компенсации (или скорее декомпенсации) СД2 типа с тяжестью макрососудистых осложнений [196].

Существенные различия в значениях коэффициента шансов развития сосудистых нарушений и показателя ϕ при сравнении групп с коронарным поражением со здоровым контролем и с группами без СД2 типа: Гр₁-Гр₀, Гр₂-Гр₀ и Гр₃-Гр₁, Гр₄-Гр₂.

4.1.3 Липидный обмен

Нарушение липидного обмена является важной патогенетической составляющей атеросклеротического процесса. По сравнению с контрольной группой показатели ТГ не отличались в обеих группах пациентов без СД2 типа и были достоверно выше в группах пациентов с СД2, что ярко подтверждает негативное влияние СД2 типа на липидный обмен.

Однако и здесь прослеживалась тенденция к более высокому содержанию ТГ в Гр₄ по сравнению с Гр₃. Эта тенденция выражалась в том, что достоверность различия уровня ТГ по сравнению с контрольной группой в Гр₄ был выше, чем в Гр₃, что косвенно подтверждает связь между относительно более высоким уровнем ТГ и более тяжёлым поражением коронарных артерий в Гр₄.

Результаты исследования ТГ позволили оценить влияние этого фактора в сочетании с другими выявленными наиболее значимыми факторами риска (значимыми показателями в нашем исследовании) и создать критерии, которые позволяют определить группы риска развития макрососудистых осложнений со стороны коронарных артерий у пациентов с СД2 типа.

4.1.4 Кальциевый обмен

Уровни кальция и щелочной фосфатазы не отличались в группах сравнения. Это не противоречит имеющимся данным о том, что уровень кальция и щелочной фосфатазы не коррелирует с наличием и тяжестью недостаточности витамина D [197, 198].

4.2 Молекулярно-генетические исследования

4.2.1 Описательная статистика полиморфизма FokI

При подготовке данного исследования не было найдено работ, где бы рассматривалось сочетанное влияние сразу трёх полиморфизмов гена витамина D на развитие сосудистых проявлений атеросклероза при СД2 типа у жителей республики Дагестан.

Имеющиеся к тому времени работы рассматривали влияние какого-либо одичного полиморфизма этого гена на различные заболевания. В этой работе впервые рассмотрено сочетанное влияние трёх видов полиморфизма витамина D на характер сосудистого поражения коронарных артерий атеросклеротическим процессом.

Кроме этого, интересным является и определение частоты встречаемости каждого из рассмотренных полиморфизмов витамина D у жителей республики Дагестан в целом в выборке из 161 человека.

Так полиморфизм *FokI* в целом по группе обследованных составил: FF: 8%, Ff: 42% и ff:50%, а в контрольной группе: FF: 17,4%, Ff: 43,5% и ff:39,1%.

Хотя эти цифры вряд ли можно экстраполировать на всё население Дагестана, они вполне сопоставимы с цифрами, полученными в похожих исследованиях в других странах (см. табл. 9).

Наиболее наглядно влияние каждого из полиморфизмов *FokI* видно на рисунке 7. В группе контроля самая большая доля обследованных — пациенты с генотипом FF полиморфизма *FokI*, а самая малая в этой же группе имеет генотип ff этого полиморфизма (оранжевые сегменты). Обратная тенденция наблюдается в группе пациентов с СД2 и многососудистыми поражениями: самая малая доля пациентов с генотипом FF полиморфизма *FokI*, а самая большая – с генотипом ff (розовые сегменты).

Таблица 9 - Частота встречаемости полиморфизма *FokI* в популяциях разных стран¹

Население	FF	Ff	ff
Американцы мексиканского происхождения	37%	48%	15%
Кавказоиды	36,6%	45,2%	18,3%
Афроамериканцы	65,3%	31,0%	4,2%
Японцы	31,4%	55,2%	13,4%
Французы	40,2%	43,7%	16,1%

¹ Адаптировано из: Vigo, E., Salas, A., Pérez-Fernández, R., & Segura, C. (2004). Analysis of the vitamin D receptor *FokI* polymorphism. Journal of endocrinological investigation, 27(2), 158–162. <https://doi.org/10.1007/BF03346261>

Британцы	43,8%	40,6%	15,6%
Итальянцы	39,8%	46,5%	13,8%
Корейцы	33,3%	50,6%	16,1%
Кавказоиды	36,7%	42,9%	20,4%
Американцы	50,0%	38,3%	11,7%
Испанцы	46,7%	43,3%	10,0%

Интересным в этой тенденции является то, что снижение доли пациентов с СД2 типа и многососудистым поражением происходит не за счёт больных с однососудистым поражением коронарных судов, а за счёт увеличения количества здоровых обследованных из контрольной группы. Эти тенденции находят своё отражение при оценке сочетанного влияния полиморфизмов на сосудистые поражения.

Таким образом, такого рода распределение полиморфизмов позволяет предположить некую ассоциацию доминантной гомозиготы FF полиморфизма *FokI* со снижением неблагоприятного влияния на коронарные сосуды при атеросклеротическом поражении больных СД2 типа.

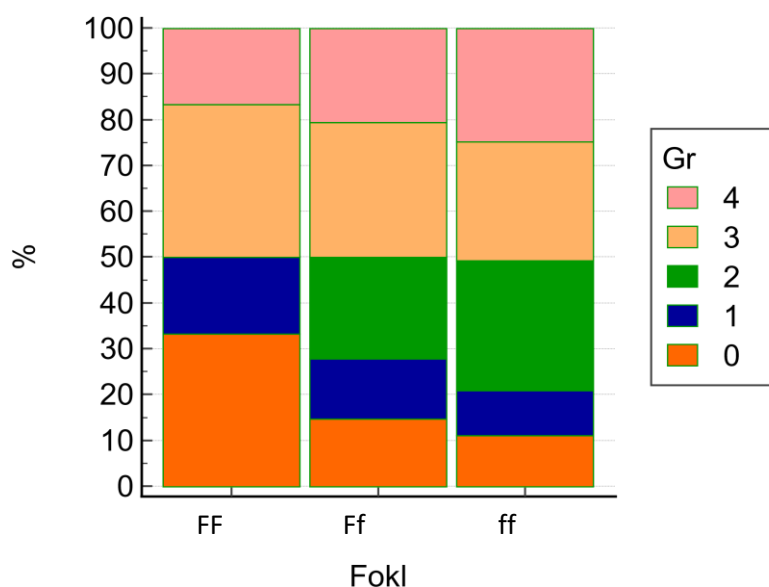


Рисунок 5 - Процентное соотношение полиморфизма *FokI* по подгруппам исследования в доминантной гомозиготе (FF), в гетерозиготе (Ff) и в рецессивной гомозиготе (ff)

4.2.2 Описательная статистика полиморфизма *BsmI*

Полиморфизм *BsmI* в целом по группе обследованных составил: ВВ: 15%, Вb: 43% и bb:42%, а в контрольной группе: ВВ: 39%, Вb: 35% и bb: 26%. Эти цифры также вряд ли можно экстраполировать на всё население Дагестана, так как наше исследование не было популяционным, но, интересно, что они вполне сопоставимы с цифрами, полученными, у жителей некоторых стран (см. таб. 10).

Наглядно влияние каждого из полиморфизмов *BsmI* видно на рисунке 8. Наиболее видимой тенденцией в распределении полиморфизмов *BsmI* является значительное увеличение доли с гомозиготным рецессивным генотипом (bb) в группе контроля по сравнению с долей пациентов в той же группе, но с генотипом ВВ и Вb (оранжевые сегменты).

При этом тенденция в группе пациентов с СД2 типа и многососудистыми осложнениями (розовые сегменты) – обратная: доля пациентов с генотипом bb самая малая среди обследованных в этой группе. Этот факт заставляет задуматься о возможном протективном действии рецессивной гомозиготы полиморфизма *BsmI* по отношению к кардиососудистым проявлениям атеросклероза у больных СД2 типа.

Таблица 10 - Распределение долей полиморфизма *BsmI* у здоровых жителей различных стран

Население, жители	ВВ	Вb	bb
Германии [199]	24,2%	27,3%	48,5%
Ирана [200]	40,0%	35,6%	24,4%
Испании [201]	13,6%	57,6%	28,8%

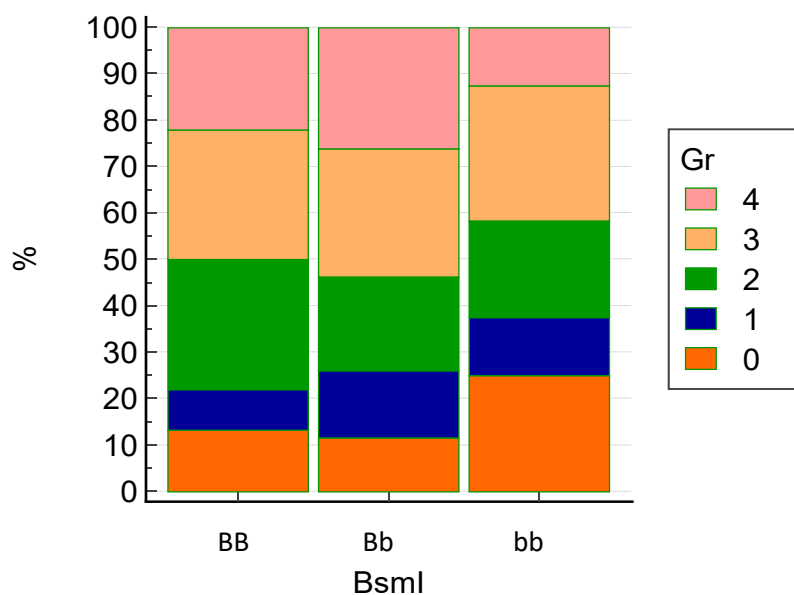


Рисунок 6- Процентное соотношение полиморфизма *BsmI* по группам исследования в доминантной гомозиготе (BB), в гетерозиготе (Bb) и в рецессивной гомозиготе (bb)

4.2.3 Описательная статистика полиморфизма *TaqI*

Полиморфизм *TaqI* в целом по группе обследованных составил: TT: 44,1%, Tt: 39,8% и tt: 16,8%; в контрольной группе: TT: 17,4%, Tt: 26,1% и tt: 56,5%. Эти цифры также нельзя экстраполировать на всё население Дагестана (исследование не было популяционным) тем более, что эти цифры достаточно сильно отличаются от цифр, полученных, у жителей некоторых стран (см. табл. 11). Это может служить поводом для продолжения исследования частоты встречаемости полиморфизма в популяции жителей Дагестана. Распределение групп по каждому из полиморфизма *TaqI* наглядно видно на рисунке № 9.

На рисунке видна яркая тенденция: самая большая доля обследованных в группе контроля с рецессивным генотипом (tt) полиморфизма *TaqI*, а самая малая доля в этой группе – с доминантным генотипом (TT) этого же полиморфизма. И обратная тенденция в группах пациентов с СД2 с одно и многососудистыми осложнениями: В группе с генотипом TT – самая большая доля пациентов, а в группе с генотипом (tt) – самая малая. Здесь также можно думать о протективной роли рецессивного генотипа полиморфизма *TaqI*.

Табл. 11 Распределение долей полиморфизма *TaqI* у здоровых жителей различных стран

Население, жители	TT	Tt	tt
Испании [201]	28,8%	57,6%	13,6%
Ирана [200]	44,4%	37,8%	17,8%
Нидерландов [202]	38,8%	47,7%	13,5%

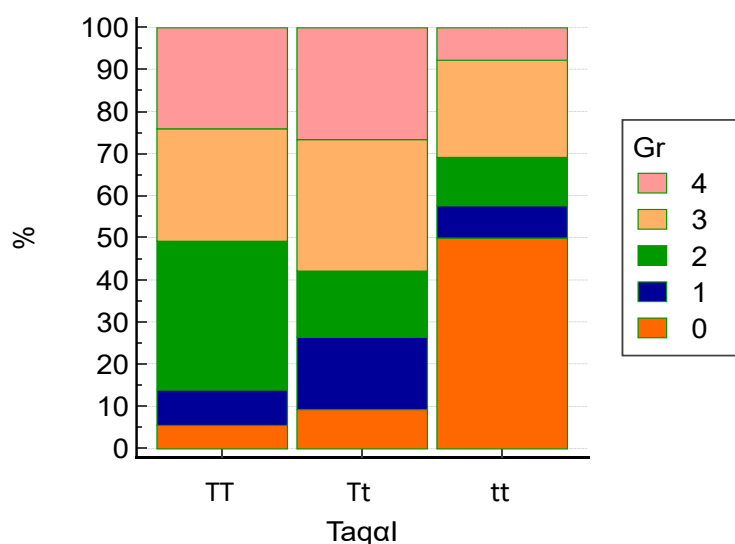


Рисунок 7 - Процентное соотношение полиморфизма *TaqI* в группах исследования в доминантной гомозиготе (1), в гетерозиготе (2) и в рецессивной гомозиготе (3)

4.2.4 Сочетанное влияние полиморфизмов гена VDR

Сочетанное влияние полиморфизмов на возможность формирование сосудистых поражений сердца у пациентов без СД2 типа и совместно с этим диагнозом у жителей республики Дагестан было сформировано на основании детального статистического анализа полученных данных.

Результат этого статистического анализа был выражен, с одной стороны, в виде числовых значений в форме системы правил или условий, с помощью которых выявлена ассоциация различных сочетаний рассмотренных полиморфизмов гена VDR с атеросклерозом коронарных артерий у пациентов с СД2 типа.

Критерии отбора пациентов с СД2 типа в группы риска для дальнейшего активного мониторингования и лечения с целью ранней профилактики сосудистых катастроф.

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*).

Данные правила во многом отражают те тенденции, которые видны на графиках распределение долей групп пациентам по полиморфизмам (см. рисунки 4-6).

Наиболее яркая тенденция видна при распределении групп, обследованных при полиморфизме *TaqI*, где присутствие доминантного генотипа *TT* в группах, резко повышает количество пациентов в *Гр₂*, *Гр₃* и *Гр₄*, то есть тех групп, где имеются сосудистые поражения. И наоборот, при отсутствии генотипа число здоровых возрастает многократно. Видимо поэтому каждое из «вычисленных» и сформированных правил начинается с присутствия именно полиморфизмов *TaqI*.

Более того, в правиле для пациентов с СД2 *nbgf* с однососудистыми поражениями ассоциация выявлена при наличии полиморфизмов *TT* и *Tt*. Остальные правила формируются присоединением полиморфизмов, которые в большей степени влияли на наличие сосудистых поражений, к различным сочетаниям полиморфизмов *TaqI* с присутствием доминантного генотипа.

Одним из наиболее спорных аспектов современной медицинской литературы является роль, которую витамин D играет в профилактике ССЗ. Можно предполо-

жить, что дефицит витамин D вместо того, чтобы быть независимым ФР ССЗ, может быть выражением воздействия других детерминант риска ССЗ, ставя под угрозу доступность и /или биологическую активность витамина D [115,203].

В настоящей работе уровень витамина D у всех обследованных пациентов. Статистически значимой разницы в 5 группах по уровню витамин D выявлено не было (см. таб. 2), но следует отметить, что содержание витамина D сыворотки крови было ниже нормы. Во всех исследуемых группах был выявлен дефицит, что согласуется с данными литературы. По данным исследований более высокие концентрации витамина D в сыворотке крови были достоверно связаны с более низким риском общего ССЗ и случаи ИБС, зафиксированные у больных с СД 2 типа [34,95,168].

Ряд исследований показали, что определённые однонуклеотидные вариации гена VDR могут выступать в роли фактора риска развития ИБС, ассоциированного с дефицитом витамина D. В нашем исследовании частота встречаемости полиморфизма *FokI* по рецессивному генотипу ff гена VDR составляет 50%, по доминантному генотипу FF 8%, гетерозиготный генотип Ff – 42%. Частота встречаемости полиморфизма *BsmI* по рецессивному генотипу bb гена VDR составила 15%, по доминантному генотипу BB 42%, гетерозиготный генотип Bb 43%.

Частота встречаемости полиморфизма *TaqI* по рецессивному генотипу tt гена VDR составила 16%, по доминантному генотипу TT 44%, гетерозиготный генотип Tt – 40%.

У пациентов без СД2 типа с однососудистым поражением коронарных артерий выявлена ассоциация со следующим сочетанием генотипов: комбинация tt-аллеля *TaqI* с bb-генотипом *BsmI*, а также присутствие TT или tt варианта полиморфизма *TaqI*.

У пациентов без СД2 типа с многососудистым поражением коронарных артерий выявлена ассоциация со следующим сочетанием генотипов: генотип TT/Tt полиморфизма *TaqI* в сочетании с генотипом Ff/ff полиморфизма *FokI*, которая характеризует высокий риск атеросклероза сосудов.

У пациентов СД2 типа с однососудистым поражением коронарных артерий выявлена ассоциация со следующим сочетанием генотипов: комбинация tt-аллеля *TaqI* с bb-генотипом *BsmI*, а также присутствие TT или tt варианта полиморфизма *TaqI*.

Совпадения с результатами других научных работ проявились в установлении связи между BB-вариантом *BsmI* (*rs1544410*) и TT-генотипом *TaqI*-полиморфизма гена VDR у лиц с ИБС, перенёсших инфаркт миокарда. Связи между полиморфизмом *FokI* гена VDR и пациентами с ИБС после острого инфаркта миокарда выявлено не было. Представленные результаты свидетельствуют о потенциальной ассоциации полиморфизмов *BsmI* и *TaqI* гена VDR у пациентов с ИБС после инфаркта миокарда [187].

У пациентов с СД 2 типа и однососудистым поражением коронарных артерий отмечена предрасположенность к определённым генетическим сочетаниям: TT или Tt по *TaqI* в комбинации с ff по *FokI*, либо вариант BB/Bb по *BsmI* совместно с FF или Ff по *FokI*, что свидетельствует о высоком риске формирования атеросклероза.

Вышеизложенные результаты не продемонстрировали схожесть в составе полиморфизмов VDR в исследованной популяции по сравнению с имеющимися данными по такому составу в других странах. В то же время эти результаты позволили увидеть некоторые тенденции в соотношении выраженности макрососудистых осложнений СД2 типа со стороны коронарных артерий и превалировании того или иного полиморфизма. Более тщательное исследование этих тенденций может стать целью последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 макрососудистых осложнений 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 типа.

С помощью статистического анализа сформулированы критерии, при наличии которых возможно заподозрить наличие макрососудистых осложнений СД2 типа со стороны коронарных артерий для отбора пациентов с СД2 типа в группы риска для дальнейшего активного мониторингования 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 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия,
АД — артериальное давление,
ДИ — доверительный интервал,
ИБС — ишемическая болезнь сердца,
ИР — инсулинорезистентность,
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности,
ЛЖ — левый желудочек,
ЛПНП — липопротеины низкой плотности,
ОИМ — острый инфаркт миокарда,
ОР — отношение рисков,
ОШ — отношение шансов,
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система,
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование,
СД — сахарный диабет,
СД2 — сахарный диабет 2 типа,
СРБ — С-реактивный белок,
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания,
ССС — сердечно-сосудистая система,
СН — сердечная недостаточность,
ФР — фактор риска,
25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D,
1,25(ОН)₂D — 25-дигидроксивитамин D-1 α ,
IL — интерлейкин,
VDR — рецептор витамина D.
Vit_D — витамин D.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих. [Электронный ресурс]: <http://government.ru/docs/all/50614/>. Доступ 03.11.2024.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. // Сахарный диабет – 2023. – Том:26, №2. – С. 104-123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Virani S.S. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. / Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S. et al. // Circulation. - 2020. - Vol.141, №9. – P. e139–e596. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
5. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики / Р.Г. Оганов // Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина: Федеральный справочник. – 2012. – Т. 13. – С. 257-264.
6. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. // ВОЗ: [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 08.09.2024).

7. Einarson T.R. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. // *Journal Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol.17. №. 1. – P.83-102. Doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
8. Gouni-Berthold, I. Vitamin D and cardiovascular disease / I. Gouni-Berthold, W. Krone, H.K. Berthold // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 414-422.
9. Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб. Росстат. - М., – 2023. – 256 с. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demogr_ejegod_2023.pdf (дата обращения: 24.08.2024).
10. Вишневский А. Причины смерти и приоритеты политики снижения смертности в России / Вишневский А.Г., Васин С.А. // *Экономический журнал ВШЭ*. – 2011. – №4. С. 472-496. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-smerti-i-prioritety-politiki-snizheniya-smernosti-v-rossii> (дата обращения: 24.08.2024).
11. Алиева З. Показатели и причины смертности населения России и Дагестана / Алиева З.М., Магомаев М.М., Омарова Х.Г., Эльдаров Э.М. // *Известия ДГПУ. Общественные и гуманитарные науки*. – 2012. – №3. С. 28-36. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-i-prichiny-smernosti-naseleniya-rossii-i-dagestana> (дата обращения: 24.08.2024).
12. Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 1. - С. 4602. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4602.
13. Agarwal P, Agarwal Y, Hameed M. Recent Advances in Association Between Vitamin D Levels and Cardiovascular Disorders // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2023. – Vol. 25, No 8. – P. 185-209. Doi: 10.1007/s11906-023-01246-4.
14. Sarhan N. Impact of Vitamin D Supplementation on the Clinical Outcomes and Epigenetic Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome / Sarhan N., Essam A.W.A., Alsahali S., Alanazi A.S. // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023 Feb 9; Vol.16. №2. – P. 262. Doi: 10.3390/ph16020262.

15. Bage I.J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α and γ Gene Polymorphisms among South Indian Patients with Diabetic Dyslipidaemia / Bage I.J., Kamalanathan S., Selvarajan S. et al. // *Indian J. Endocrinol Metab.* – 2023. – Mar-Apr; Vol. 27. №2. – P.118-126. Doi: 10.4103/ijem.ijem_451_22.
16. Kemanci A. The Correlation Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha and Gamma Polymorphisms and Acute Coronary Syndrome / Kemanci A, Goren T, Uluturk M et al. // *Cureus.* – 2022 – Jun 21; Vol. 14. №6. – P. e26147. Doi: 10.7759/cureus.26147.
17. Trummer O. Genetic Components of 25-Hydroxyvitamin D Increase in Three Randomized Controlled Trials / Trummer O., Schweighofer N., Haudum C.W. et al. // *J. Clin. Med.* – 2020 – Feb 19; Vol. 9. №2. – P. 570. doi: 10.3390/jcm9020570.
18. J.H. Faraco. ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus / J.H. Faraco [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 1989. – Vol. 17, № 5. – P. 2150.
19. N.A. Morrison. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin / 133 N.A. Morrison [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89, № 15. – P. 6665-6669.
20. N.A. Morrison. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N.A. Morrison [et al.] // *Nature.* – 1994. – Vol. 367, № 6460. – P. 284-287.
21. Baker, A.R. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor / A.R. Baker, D.P. McDonnell, M. Hughes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 85, № 10. – P. 3294-3298.
22. L.A. Crofts. Multiple promoters direct the tissue-specific expression of novel N-terminal variant human vitamin D receptor gene transcripts / L.A. Crofts [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95, № 18. – P. 10529-10534.
23. Yan X. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. / Yan X., Wei Y., Wang D. et al. // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, №10. – P. e0275368.

24. Tabaei S. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease (CAD): Systematic Review and Meta-analysis. / Tabaei S, Motallebnezhad M, Tabaei SS. // *Biochem Genet.* – 2021. – Vol. 59, №4. – P. 813-836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.
25. González Rojo P. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. / González Rojo P, Pérez Ramírez C, Gálvez Navas JM et al. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 4, №23(15). – P. 8686. Doi: 10.3390/ijms23158686.
26. Сайт единой платформы борьбы с сахарным диабетом. Проект ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. https://diabet.endocrin-centr.ru/o_platforme/epidemiologiya_saharnogo_diabeta_v_rf. Вход 24.08.2024.
27. Российский национальный регистр пациентов с сахарным диабетом: <https://sd.diaregistry.ru/> Вход: 24.08.2024.
28. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. / Демидова Т.Ю. // *Сахарный диабет.* – 2010. – Том. 13. №3. – С. 111-116. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5498>.
29. Белая Ж.Е. Резолюция Национального междисциплинарного совета экспертов «Применение высокодозного витамина D для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов, в практике эндокринологов, ревматологов, геронтологов и терапевтов/ВОП». / Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. и др. // *Остеопороз и остеопатии.* –2024. – Том. 27. №1. – С.10-20. DOI:<https://doi.org/10.14341/osteo13171>.
30. Lin L. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension / Lin L., Zhang L., Li C. // *Curr. Protein. Pept. Science.* – 2019. – Vol. 20, No 10. – P. 984-995. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203720666190807130504>
31. Silva I.C.J. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update / Silva I.C.J., Lazaretti-Castro M. // *Arch Endocrinol Metab.* – 2022. - Vol. 66. №5. – P. 748-755. Doi: 10.20945/2359-3997000000565.

32. Tanaka K. Low Vitamin D Levels are Associated with Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. / Tanaka K., Okada Y., Hajime M., Tanaka Y. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis – 2022. – Vol. 29, No 2. – P.242-251. Doi:10.5551/jat.59113.
33. Lontchi-Yimagou E. Insulin-sensitizing effects of vitamin D repletion mediated by adipocyte vitamin D receptor: Studies in humans and mice. / Lontchi-Yimagou E., Kang S., Goyal A., Zhang K. et al. // Molecular Metabolism. - 2020. – Vol. 42. – P. 101095. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101095.
34. Wan Z. Vitamin D status, genetic factors, and risk of cardiovascular disease among individuals with type 2 diabetes: a prospective study. / Wan Z., Geng T., Li R. et al. // Am. J Clin. Nutr. – 2022. – Vol. 116. №5. – P. 1389-1399. Doi:10.1093/ajcn/nqac183.
35. Snijder M.B. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. / Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. №7. – P. 4119-4123. Doi:10.1210/jc.2005-0216.
36. Chen S. Effects of PPARalpha, gamma and delta haplotypes on plasma levels of lipids, severity and progression of coronary atherosclerosis and response to statin therapy in the lipoprotein coronary atherosclerosis study. / Chen S., Tsybouleva N., Ballantyne C.M. et al. // Pharmacogenetics. – 2004. – Vol. 14. №1. – P. 61-71. Doi:10.1097/00008571-200401000-00007.
37. Bouillon R. Demay M. Endocr Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. / Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. // Rev. – 2008. – Vol. 29. №6. – P. 726-76.
38. Zehnder D. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase / Zehnder D., Bland R., Williams M.C. et al. // MJ. Clin. Endocrinol. Metab. 2001 Feb; 86(2):888-94. Doi:10.1210/jcem.86.2.7220.
39. Dudenkov D.V. Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. / Dudenkov D.V.,

- Mara K.C., Maxson J.A., Thacher T.D. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 213. – P.105953. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105953.
40. Hilger, J. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. / Hilger, J., Friedel, A., Herr, R. et al. // *The British journal of nutrition.* – 2014. – Vol. 11. №1. – P. 23–45. DOI://doi.org/10.1017/S0007114513001840.
 41. Scragg R. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risk-Reply. / Scragg R., Camargo CA Jr. // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol.2. №11. – P. 1282. Doi:10.1001/jamacardio.2017.2941.
 42. Nasr M.H. Prevalence of Vitamin D Deficiency Between Type 2 Diabetes Mellitus Patients and Non-Diabetics in the Arab Gulf. / Nasr M.H., Hassan B.A.R., Othman N. et al.// *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* - 2022. – Vol.15. – P. 647-657. DOI: 10.2147/DMSO.S350626.
 43. Giovannucci E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. / Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. No 11. – P. 1174-80. Doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
 44. Янковская В. Л. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией. / Янковская В. Л., Снежицкий А. В., Мамедов, Н. М. // *Кардиология* –2017. – Том. 57. №8. С. 34-39. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.8.10015>.
 45. Vimalleswaran K.S. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. / Vimalleswaran K.S., Cavadino A., Berry D.J. et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2. No.9. – P.719-29. Doi: 10.1016/S2213-8587(14)70113-5.
 46. Zhang D. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Cardiometabolic Biomarkers in Chinese Rural Population. / Zhang D., Cheng C., Wang Y. et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2021. – Vol. 53. No2. – P:105-111. Doi: 10.1055/a-1342-7098.
 47. Angellotti E. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. / Angellotti E., D'Alessio D., Dawson-Hughes B., Chu Y. et al. // *Clinical*

- Nutrition. – 2019. – Vol. 38. №5. – P. 2449-2453.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.003>.
48. Rodriguez, A. J., Mousa, A., Ebeling, P. R., Scott, D., & de Courten, B. (2018). Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*, 8(1), 1169. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19708-0>.
 49. Bland R. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. / Bland R., Markovic D., Hills C.E. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – V. 89. - P. 121–125.
 50. Chen C. The vitamin D receptor (VDR) protects pancreatic beta cells against Forkhead box class O1 (FOXO1)-induced mitochondrial dysfunction and cell apoptosis. / Chen C., Luo Y., Su Y., Teng L. // *Biomed Pharmacother.* – 2019 –No.117. – P:109170. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109170.
 51. Marino M. Vitamin D Counteracts Lipid Accumulation, Augments Free Fatty Acid-Induced ABCA1 and CPT-1A Expression While Reducing CD36 and C/EBP β Protein Levels in Monocyte-Derived Macrophages. / M. Marino, S. Venturi, C. Del Bo. Et al. // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, No 4. – P.775. DOI: 10.3390/biomedicines10040775.
 52. Madhu S.V. Association of 25 (OH) Vitamin D and Leptin in Individuals with Insulin Resistance. / Madhu S.V., Aslam M., Mishra B.K. et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2022. – Vol. 26, No 5. – P. 435-438. DOI 10.4103/ijem.ijem_141_22.
 53. Zhou M. Associations of Serum Total 25OHD, 25OHD3, and epi-25OHD3 with Insulin Resistance: Cross-Sectional Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2016. / Zhou M., Huang R. // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, No 17. – P. 3526. DOI 10.3390/nu14173526.
 54. Szymczak-Pajor I. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska // *Nutrients.* – 2019. - Vol. 11, No 4. P. P. 794. DOI 10.3390/nu11040794.

55. Strisciuglio T. Insulin resistance predicts severity of coronary atherosclerotic disease in non-diabetic patients. / Strisciuglio T., Izzo R., Barbato E. et al. / J. Clin. Med. – 2020 – Vol. 9 – P 2144.
56. Mohd G.N. Mechanisms Linking Vitamin D Deficiency to Impaired Metabolism: An Overview / Mohd G.N., Giribabu N., Salleh N. // Int. J. Endocrinol. – 2022. – Vol. 6. – P. 6453882. DOI: 10.1155/2022/6453882.
57. Mba C.M. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiometabolic risk factors in adults in rural and urban settings. / Mba C.M., Koulman A., Forouhi N.G. et al. // Nutr. Diabetes. – 2022. – Vol. 12, No 1. – P. 34. DOI: 10.1038/s41387-022-00215-1.
58. Ucak S. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. / Ucak S., Sevim E., Ersoy D. et al. // Aging Male. – 2019. – Vol. 22. – P. 116–20. DOI: 10.1080/13685538.2018.1479385.
59. de Albuquerque Borborema M.E. J. Down regulation of VDR gene expression in metabolic syndrome and atherosclerosis' patients: Cause or consequence? / de Albuquerque Borborema M.E., Oliveira D.C., de Azevêdo S.J. // Gene. – 2021. – Vol. 1. No 771. – P.145341. doi: 10.1016/j.gene.2020.145341.
60. Zeng Q. Association of vitamin D receptor gene rs739837 polymorphism with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus susceptibility: a systematic review and meta-analysis. / Zeng Q., Zou D., Wei Y. et al. // Eur. J. Med. Res. – 2022. – Vol. 7. No.27(1). – P.65. doi: 10.1186/s40001-022-00688-x.
61. Rendina D. Vitamin D and cardiometabolic disorders. High Blood Press / Rendina D., De Filippo G., Muscariello R. et al. // Cardiovasc. Prev. – 2014. – Vol. 21. - P.251–256.
62. McGreevy C. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. / McGreevy C., Williams D. // Ann Intern Med. – 2011. Vol. 155. – P. 820–826.
63. Al-Oanzi Z.H. Alghofaili S.I. The Role of Vitamin D in Reducing the Risk of Metabolic Disturbances That Cause Cardiovascular Diseases. / Al-Oanzi Z.H., Alenazy

- F.O., Alhassan H.H. et al. // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2023. – Vol. 10, No 5. – P. 209. Doi: 10.3390/jcdd10050209.
64. Renke G. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. / Renke G., Starling-Soares B., Baesso T. et al. // Nutrients. – 2023. – Vol. 2. No 15(3). P:769. Doi: 10.3390/nu15030769.
 65. Palomer X. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. / Aravindhana X, Gonzalez-Clemente JM. // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. No3. P:185-197.
 66. Pittas A.G. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. / Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E., Dawson-Hughes B., Hu F.B. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, No 9. – P. 2021-2023.
 67. Mohammed, A. A. Evaluating the Feasibility of Pro-Neurotensin and 25-Hydroxyvitamin D3 as Possible Indicators for Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. / Mohammed, A. A., Abo El-Matty, D. M., Abd ElSalam, E. A. et al. // Healthcare (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. No. 11(8). – P. 1088. <https://doi.org/10.3390/healthcare11081088>.
 68. Nasr, M. H. Prevalence of Vitamin D Deficiency Between Type 2 Diabetes Mellitus Patients and Non-Diabetics in the Arab Gulf. / Nasr, M. H., Hassan, B. A. R., Othman, N. et al. // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2022. – Vol. 15. – P. 647–657. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S350626>.
 69. Forouhi N.G. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. / Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. // Diabetes. – 2008. – Vol.57. No. 10. – P. 2619-25. doi: 10.2337/db08-0593.
 70. Hwang Y. Associations of fasting glucose and glycated hemoglobin with vitamin D levels according to diabetes mellitus status in Korean adults. / Hwang Y., Jang J., Shin M.H. // Epidemiol Health. – 2022. – Vol.44. – P.e2022025. doi: 10.4178/epih.e2022025.

71. Zakhary C.M., Rushdi H., Hamdan J.A., Youssef K.N., Khan A., Abdalla M.A., Khan S. Protective Role of Vitamin D Therapy in Diabetes Mellitus Type II // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, No 8. – P.17317. DOI: 10.7759/cureus.17317.
72. Hwang Y. Associations of fasting glucose and glycated hemoglobin with vitamin D levels according to diabetes mellitus status in Korean adults. / Hwang Y., Jang J., Shin MH. // *Epidemiol Health*. – 2022. – Vol.44. – P.e2022025. doi: 10.4178/epih.e2022025.
73. Xiao J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and type 2 diabetes: a one sample Mendelian randomization study. / Xiao J., Lv J., Wang S. et al. // *BMC Geriatr*. – 2021. – Vol.29. No 21. – P. 391. doi: 10.1186/s12877-021-02307-6.
74. Gysemans C.A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice / Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol.146., No. 4., P.1956-64. doi: 10.1210/en.2004-1322.
75. Song Y. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies / Song Y., Wang L., Pittas A.G. et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, No 5, – P.1422-8. Doi: 10.2337/dc12-0962.
76. Tanaka K. Low Vitamin D Levels are Associated with Vascular Endothelial Dysfunction in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. / Tanaka K, Okada Y, Hajime M, Tanaka Y. // *J. Atheroscler Thromb*. – 2022. – Vol. 29. No.29. – P.242-251. doi: 10.5551/jat.59113.
77. Derakhshanian H. Vitamin D downregulates key genes of diabetes complications in cardiomyocyte. / Derakhshanian H., Djazayeri A., Javanbakht M.H. et al. // *J. Cell Physiol*. – 2019. – Vol. 234. No11. – P. 21352-21358. doi: 10.1002/jcp.28743.
78. Степанова А.П. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии. / Степанова А.П., Каронова Т.Л., Быстрова А.А., Бреговский В.Б. // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – №4. – С. 301-306. doi: 10.14341/DM9583.

79. Zhang Z. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. / Zhang Z., Yuan W, Sun L. // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. No2. – P.:193-201.
80. Della Nera G. Vitamin D Determinants, Status, and Antioxidant/Anti-inflammatory-Related Effects in Cardiovascular Risk and Disease: Not the Last Word in the Controversy. / Della Nera G., Sabatino L., Gaggini M. et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12. No4. – P. 948. doi: 10.3390/antiox12040948.
81. Sen A. Beneficial Role of Vitamin D on Endothelial Progenitor Cells (EPCs) in Cardiovascular Diseases / Sen A., Vincent V., Thakkar H. et al. // *J. Lipid Atheroscler.* – 2022. – Vol. 11, No 3. – P. 229-249. DOI: 10.12997/jla.2022.11.3.229.
82. Qorbani M. Effect of vitamin D supplementation on cardiac-metabolic risk factors in elderly: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / Qorbani M., Zareei M., Moradi Y. et al. // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2022. – Vol. 14, No 1. – P. 88. DOI: 10.1186/s13098-022-00859-0.
83. Dziedzic E.A. Vitamin D level is associated with severity of coronary artery atherosclerosis and incidence of acute coronary syndromes in non-diabetic cardiac patients. / Dziedzic E.A., Gašior J.S., Pawłowski M. et al. // *Arch Med Sci.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 359-368. doi: 10.5114/aoms.2019.83291.
84. Фадеев Г.А. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г.А. Фадеев, Р.Г. Фатыхов, Н.А. Цибулькин [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2020. – Т. 13, Вып. 6. – С.62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67.
85. Dalgard C., Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. / Dalgard C., Petersen M.S. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, No 6. - P. 1284-1288.
86. De Luca M.R. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on hypertension-induced target organ damage: clinical and experimental evidence. / De Luca M.R., Sorriento D., Massa D. et al. // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91. Doi: 10.4081/monaldi.2021.1570.

87. Della Nera G. Vitamin D Determinants, Status, and Antioxidant/Anti-inflammatory-Related Effects in Cardiovascular Risk and Disease: Not the Last Word in the Controversy. / Della Nera G., Sabatino L., Gaggini M. et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12. No4. – P. 948. doi: 10.3390/antiox12040948.
88. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. / Bikle D.D. // *Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 21, № 3. P. 319–329. Doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
89. Carbone F. Vitamin D in atherosclerosis and cardiovascular events. / Carbone F, Liberale L., Libby P. // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44. No23. – P.2078-2094. Doi: 10.1093/eurheartj/ehad165.
90. Holmberg S. High levels of vitamin D associated with less ischemic heart disease - a nested case-control study among rural men in Sweden / Holmberg S., Rignell-Hydbom A., H Lindh C. et al. // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2017. – Vol.11, No24(2). – P:288-293. doi: 10.5604/12321966.1235176.
91. S. Eroğlu. Association between Vitamin D Levels and Presence, Severity of Coronary Artery Disease / E. Eroğlu, E. Sade, E. Özçalık et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – Vol. 62, Suppl. 2. – P. C119.
92. Gouni-Berthold, I. Vitamin D and cardiovascular disease / I. Gouni-Berthold, W. Krone, H.K. Berthold // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7, № 3. – P. 414-422.
93. Latic N. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure / Latic N, Erben RG. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 4 No.21(18). – P :6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
94. Berretta M. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies / Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 30, No 11(6). – P:1090. doi: 10.3390/antiox11061090.
95. Zhang P. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D With Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Individuals With Prediabetes and Diabetes: Results From the UK Biobank Prospective Cohort Study. / Zhang P., Guo D., Xu B.,

- Huang C. et al. // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol.45(5):1219-1229. doi: 10.2337/dc21-2193. PMID: 35226734.
96. Crowe F.L. Non-linear associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Results from The Health Improvement Network (THIN) database. / Crowe F.L., Thayakaran R., Gittoes N. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 195. – P.105480. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105480.
 97. Wan Z. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. / Wan Z., Guo J., Pan A. et al. // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol.44. No.2. – P.350-357. Doi: 10.2337/dc20-1485.
 98. Berretta, M. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies / M. Berretta, V. Quagliariello, A. Bignucolo et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, No 6. – P. 1090. DOI 10.3390/antiox11061090.
 99. Parker J. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. / Parker J. Hashmi O., Dutton D. et al. // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 65. No3. – P.225-36. Doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
 100. Дефицит витамина D. Проект клинических рекомендаций. Российская Ассоциация Эндокринологов. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf (дата обращения 28.06.2024).
 101. Binkley N. et al. Vitamin D Measurement Standardization: The Way Out of the Chaos / Binkley N. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Elsevier Ltd., – 2016. – № 12. – P. S0960-0760.
 102. Looker A.C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 versus 2000-2004 / Looker A.C. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 88, № 6. – P. 1519–1527.

103. Gouni-Berthold I. Vitamin D and Vascular Disease. / Gouni-Berthold I., Berthold HK. // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol.19, No.3. – P.250-268. doi: 10.2174/1570161118666200317151955.
104. Dudenkov D.V. Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. / Dudenkov D.V., Mara K.C., Maxson J.A., Thacher T.D. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. Oct. No 213. – P.105953. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105953.
105. Dziedzic E.A. Small Differences in Vitamin D Levels between Male Cardiac Patients in Different Stages of Coronary Artery Disease. / Dziedzic E.A., Grant W.B., Sowińska I., Dąbrowski M., Jankowski P. // *J Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11., No 3. – P. 779. doi: 10.3390/jcm11030779.
106. Zhernakova N.I. Vitamin D Deficiency as an Independent Predictor of Myocardial Infarction in the Elderly. / Zhernakova N.I. // *Arch. Raz. Inst.* – 2021. – Vol. 76, No 4. – P. 1069-1076. DOI: 10.22092/ari.2021.356047.1766.
107. Орлова Н.В., Старокожева А.Я. Изучение ассоциации дефицита витамина d с развитием сердечно-сосудистых заболеваний // *Лечебное дело.* 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-defitsita-vitamina-d-s-razvitiem-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy> (дата обращения: 28.09.2024).
108. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор // *Нефрология.* 2019. Том. 23. №3. С. 21-28. URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28> (дата обращения: 28.09.2023).
109. Смирнов А. В., Волков М. М. Роль витамина d в замедлении прогрессирования хронической болезни почек // *Нефрология.* 2008. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-vitamina-d-v-zamedlenii-progressirovaniya-hronicheskoy-bolezni-pochek> (дата обращения: 28.09.2024).
110. Scragg R. Association of sun and UV exposure with blood pressure and cardiovascular disease: A systematic review / Scragg R., Rahman J., Thornley S. // *J.*

- Steroid Biochem Mol. Biol. – 2019. – Vol. 187. – P.68-75. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.002.
111. Krishna SM. Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation / Krishna SM. / Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol.3. No.20(19) – P.4907. doi: 10.3390/ijms20194907.
 112. Ozer P.K. Silent myocardial dysfunction in vitamin D deficiency / Ozer P.K., Emet S., Karaayvaz E.B. et al. // Arch. Med. Sci. Atheroscler Dis. – 2020. – Vol.11.? No. 5. – P. e153-e162. doi: 10.5114/amsad.2020.97110.
 113. Norouzi H. Association of vitamin D deficiency and premature coronary artery disease / Norouzi H., Ziaie N., Saravi M. et al. // Caspian J. Intern. Med. – 2019. – Vol. 10., No.1. – P.:80-85. doi: 10.22088/cjim.10.1.80.
 114. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. Lancet Diabetes Endocrinol. – 2021. – Vol. 9., No 12. – P.837-846. – doi: 10.1016/S2213-8587(21)00263-1.
 115. Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. Nat Rev Cardiol / Pilz S., Verheyen N., Gröbler M.R. et al. // – 2016. – Vol. 13. No 7. – P.404-17. Doi: 10.1038/nrcardio.2016.73. Epub 2016 May 6.
 116. Brøndum-Jacobsen P. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies / Brøndum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B., Nordestgaard B.G. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32. No. 11. P. 2794-802. Doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248039. Epub 2012 Aug 30.
 117. Scragg R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol.42. No.12. P. 1391-1399. doi: 10.1007/s40618-019-01056-z. Epub 2019 May 23.
 118. J.E. Manson. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials, The Journal of Steroid

Biochemistry and Molecular Biology. – 2020. – Vol.198. – P. 105522. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>.

119. Cummings S.R. VITAL Findings - A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation / Cummings S.R., Rosen C. // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 387., No 4. – P.368-370. doi: 10.1056/NEJMe2205993.
120. Autier, P. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Autier, S. Gandini // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1730-1737.
121. Yayuan Z. Meta-Analysis of Long-Term Vitamin D Supplementation on Overall Mortality / Yayuan Z., Jianhong Z., Manru Z. et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. No.12. – P. e82109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082109>.
122. Zhou A. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk / Zhou A., Selvanayagam J.B., Hyppönen E. // Eur. Heart J. – 2022. – Vol.43., No18., – P.1731-1739. doi: 10.1093/eurheartj/ehab809.
123. Montecucco F. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments / Montecucco F., Carbone F., Schindler TH. // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. No. 16. – P.1268-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehv592. Epub 2015 Nov 4.
124. Surdu A.M. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis / A.M. Surdu, O. Pînzariu, D.M. Ciobanu, A.G. Negru et al. // Journal Biomedicines. – 2021. – Vol. 9(2). - P.172 - 188. DOI: 10.3390/biomedicines9020172;
125. Giulietti A. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory / Giulietti A, van Etten E., Overbergh L. et al. // Diabetes Res Clin Pract. – 2007. – Vol.77. No1., – P.47-57. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.007. Epub 2006 Nov 16.
126. Kassi E. Role of vitamin D in atherosclerosis / Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. // Circulation. – 2013. – Vol.128., No 23., – P.2517-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654.

127. Raslan E. Association of Vitamin D Deficiency with Chronic Stable Angina: A Case Control Study / Raslan E., Soliman S.S.A., Nour Z.A. et al. // High blood pressure and cardiovascular prevention. - 2019. - Vol. 26(1). – P 77-80. doi: 10.1007/s40292-018-0295-7.
128. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. Hypertension. – 2011. – Vol. 57. No1. – P:63-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929. Epub 2010 Nov 29.
129. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 125-139.
130. Krishnan, A.V. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment / A.V. Krishnan, D. Feldman // Endocr. Relat. Cancer. – 2010. – Vol. 17, No 1. – P. 19-38.
131. Gonzalez-Curiel I. Calcitriol prevents inflammatory gene expression in macrovascular endothelial cells / Gonzalez-Curiel I., Marin-Luevano P., Trujillo V. et al. // Br. J. Biomed. Sci. – 2016. – Vol. 73. No2., – P.74-8. doi: 10.1080/09674845.2016.1162376.
132. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and Endothelial Function / Kim D.H., Meza C.A., Clarke H. et al. // Nutrients. – 2020. - Vol. 12, No 2. – P. 575. DOI: 10.3390/nu12020575.
133. Oh J. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice / Oh J., Riek A.E., Darwech I. et al. // Cell Rep. – 2015. – Vol.10. No. 11. – P.1872-86. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.043.
134. Kumar S. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation. Autophagy / Kumar S., Nanduri

- R., Bhagyaraj E. et al. // *Autophagy* – 2021. – Vol. 17. No 9. – P.2273-2289. doi: 10.1080/15548627.2020.1822088. Epub 2020 Sep 24.
135. Wee C.L. Calcitriol Supplementation Ameliorates Microvascular Endothelial Dysfunction in Vitamin D-Deficient Diabetic Rats by Upregulating the Vascular eNOS Protein Expression and Reducing Oxidative Stress / Wee C.L., Mokhtar S.S., Singh K.K.B. et al. // *Oxid Med. Cell Longev.* – 2021. – Vol. Feb 2. P. 3109294. doi: 10.1155/2021/3109294.
 136. Said M.A. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats by reducing oxidative stress / Said M.A. // *Arch Physiol Biochem.* – 2022. – Vol. 128., No 4., P:959-963. doi: 10.1080/13813455.2020.1741645.
 137. Kobzar G. Inhibition of platelet activation using vitamins. *Platelets* / Kobzar G. // – 2020. – Vol. 31. No 2., – P.157-166. doi: 10.1080/09537104.2019.1652262.
 138. Sultan M. Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients / Sultan M., Twito O., Tohami T. et al. // *Platelets.* – 2019. – Vol.30., No 1. – P.120-125. doi: 10.1080/09537104.2017.1386298.
 139. Lu C. 1,25(OH)₂D₃ improves blood lipid metabolism, liver function, and atherosclerosis by constraining the TGF- β /Smad signaling pathway in rats with hyperlipidemia / Lu C., Yin Y., Cui Y. et al. // *Cell Cycle.* – 2019. – Vol. 18. No 22. – P:3111-3124. doi: 10.1080/15384101.2019.1669389.
 140. Cimmino G. Vitamin D inhibits Tissue Factor and CAMs expression in oxidized low-density lipoproteins-treated human endothelial cells by modulating NF- κ B pathway / Cimmino G., Morello A., Conte S. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 15. No 885 P.173422. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173422.
 141. Mohammad S. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis / Mohammad S., Mishra A., Ashraf M.Z. // *Biomolecules* – 2019. – Vol. 9., No11. – P.:649. doi: 10.3390/biom9110649.
 142. Pál É. Vitamin D deficiency causes inward hypertrophic remodeling and alters vascular reactivity of rat cerebral arterioles / Pál É., Hadjadj L., Fontányi Z. et al.

- // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. No 2. – P.e0192480. doi: 10.1371/journal.pone.0192480.
143. Enkhjargal B. Vitamin D attenuates cerebral artery remodeling through VDR/AMPK/eNOS dimer phosphorylation pathway after subarachnoid hemorrhage in rats / Enkhjargal B., Malaguit J., Ho W.M. et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2019. – Vol. 39. No 2., P.272-284. doi: 10.1177/0271678X17726287.
 144. Valcheva P. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals / Valcheva P., Cardus A., Panizo S. // Atherosclerosis – 2014. – Vol. 235. – P.247–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.911>.
 145. Oh J. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / Oh J., Weng S., Felton S.K. et al. // Circulation – 2009. – Vol.120, No 8., – P.687-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.
 146. Mantell D.J. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo / Mantell D.J., Owens P.E., Bundred N.J. et al. // Circ. Res. – 2000. – Vol.87, No 3., – P.214-20. doi: 10.1161/01.res.87.3.214.
 147. Tay H.M. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency / Tay H.M., Yeap W.H., Dalan R. et al. // Faser. J. – 2020. – Vol. 34, No 8. – P. 11133-11142. <https://doi.org/10.1096/fj.202000822R>.
 148. Yao T. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy / Yao T., Ying X., Zhao Y. et al. // Antioxid Redox Signal. - 2015. - Vol. 22, No 8. – P. 633-650. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5887>.
 149. Amirkhizi F. Vitamin D insufficiency and its association with adipokines and atherogenic indices in patients with metabolic syndrome: A case-control study / Amirkhizi F., Khademi Z., Hamed Shahraki S., Rahimlou // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2023. – Vol. 20, No 14. – P. 1080138. DOI: 10.3389/fendo.2023.1080138.

150. Nakagawa K. 22-Oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer / Nakagawa K., Sasaki Y., Kato S. et al. // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26. – P. 1044–1054. doi: 10.1093/carcin/bgi049.
151. Stach K. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells / Stach K., Kälisch A.I., Nguyen X.D. et al. // *Cardiology* – 2011. – Vol. 118. No 2., – P.107-15. doi: 10.1159/000327547.
152. Raymond M.A. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor / Raymond M.A. Désormeaux A., Labelle A et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun* – 2005. – Vol.338., No3., P.1374-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.105.
153. Wakasugi M. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells / Wakasugi M., Noguchi T., Inoue M. et al. // *Prostaglandins*. – 1991. – Vol.42, No.2., – P.127-36. doi: 10.1016/0090-6980(91)90072-n.
154. Shalhoub V. Chondro/osteoblastic and cardiovascular gene modulation in human artery smooth muscle cells that calcify in the presence of phosphate and calcitriol or paricalcitol / Shalhoub V., Shatzen E.M., Ward S.C. et al. // *J Cell Biochem*. - 2010. – Vol. 111. No 4., P.911-21. doi: 10.1002/jcb.22779.
155. Zittermann, A. Vitamin D and vascular calcification / A. Zittermann, S.S. Schleithoff, R. Koerfer // *Curr. Opin. Lipidol*. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 41-46.
156. Martinesi M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells / M. Martinesi, Bruni S., Stio M., Treves C. // *Cell. Biol. Int*. – 2006. – Vol. 30. – P. 365-375. doi: 10.1016/j.cellbi.2006.01.004.
157. Li X. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin / Li X., Speer M.Y., Yang H. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vascu Biol*. – 2010. – Vol.30, No2., – P.321-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196576.
158. Ma B. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with arterial stiffness in Chinese with Type 2 diabetes mellitus / Ma B., Chen Y., Sheng C. et al. // *Eur. J. Clin.*

- Nutr. – 2021. – Vol. 75., No 11. – P.1645-1653. doi: 10.1038/s41430-021-00870-0.
159. Mirza, I. Obesity-Associated Vitamin D Deficiency Correlates with Adipose Tissue DNA Hypomethylation, Inflammation, and Vascular Dysfunction / Mirza I., Mohamed A., Deen H. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (22). – P. 14377. DOI 10.3390/ijms232214377.
 160. Zittermann, A. Putting cardiovascular disease and vitamin D deficiency into perspective / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, R. Koerfer // *Brit. J. Nutr.* – 2005. – Vol. 94. – P. 483-492. 34.
 161. Al-Badr, W. Vitamin D and kidney disease / W. Al-Badr, K. J. Martin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1555-1560.
 162. Vélayoudom-Céphise F.L. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes / F.L. Vélayoudom-Céphise et al. // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 540-5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.005.
 163. Bellan M. Altered glu-cose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) isrelated to vitamin D status in severe obesity / Bellan M., Guzzaloni G., Rinaldi M. et al. // *Cardiovasc. Diabetol*– 2014. – Vol 13. – P. 57. doi: 10.1186/1475-2840-13-57.
 164. Rimondi E. Role of vitamin D in the pathogenesis of atheromatosis / Rimondi E., Marcuzzi A., Casciano F. et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 31. No1., – P.344-353. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.031.
 165. Zoico E. Phenotypic shift of adipocytes by cholecalciferol and 1 α ,25 dihydroxy-cholecalciferol in relation to inflammatory status and calcium content / Zoico E., Franceschetti G., Chirumbolo S. et al. // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155, № 11. – P. 4178-4188. doi: 10.1210/en.2013-1969.
 166. Nakhl S. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region / Nakhl S., Sleilaty G., El Samad S. et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2019. – Vol.73, No 6., P.850-858. doi: 10.1038/s41430-018-0280-1.

167. Warren, J. Vitamin D Levels Predict the Extent of Angiographic Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography / J. Warren, S. Sasha, P. Ngu // *Heart, Lung and Circulation*. – 2013. – Vol. 22. – P. S127.
168. Yuan J. Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients / Yuan J., Jia P., Hua L., Xin Z., Yang J.K. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2019. – Vol.19, No. 1. P.145. doi: 10.1186/s12872-019-1125-0.
169. Haussler M.R. Molecular mechanisms of vitamin D action/ Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 2013. – Vol. 92 (2). – P.77-98. DOI: 10.1007/s00223-012-9619-0.
170. Dorsch M.P. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure / Dorsch M.P., Nemerovski C.W., Ellingrod V.L. // *J Cardiovasc. Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 19, No 5. P. 439-45. <https://doi.org/10.1177/1074248413517747>.
171. Lu S. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis / Lu S., Guo S., Hu F. et al. // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, No 21. - P. 3467. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003467>.
172. Hossein-Nezhad A. Influence of vitamin d status and vitamin d3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial / Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. // *PLoS ONE*. –2013. – Vol.8, No3., – P.e58725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>.
173. Zhang B.K. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective / B.K. Zhang, X. Lai, S.-J. Jia // *Discov. Med.* – 2015. – Vol. 103, No 19. – P. 73-80.
174. Jeon S.M. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer / Jeon S.M., Shin E.A. // *Exp. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 50, No 4. – P.20. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>.
175. Hii C.S. The Non-Genomic Actions of Vitamin D / Hii C.S., Ferrante A. // *Nutrients*. 2016. – Vol. 8, No 3. – P. 135. <https://doi.org/10.3390/nu8030135>.

176. Li L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: A meta-analysis / Li L., Wu B., Liu J.-Y., Yang L.-B. // Arch. Med. Res. – 2013. – Vol. 44., – P. 235–241. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.02.002.
177. Ortlepp J.R. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years / Ortlepp J.R., Krantz C., Kimmel M. et al. // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol.105, – P.90–95. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.004.
178. P. Verdecchia. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Reboldi, G. Schillaci et al.// Circulation. -1999. – Vol. 100. – P. 1802–1807.
179. Morrison N.A. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin / Morrison N.A., Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1992. – Vol. 89, No15., – P.6665-9. doi: 10.1073/pnas.89.15.6665.
180. Morrison N.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. Et al. // Nature. – 1994. – Vol.367, No.6460., – P.284-7. doi: 10.1038/367284a0.
181. Baker, A.R. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor / A.R. Baker, D.P. McDonnell, M. Hughes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 85, № 10. – P. 3294-3298.
182. Whitfield G.K. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene / Whitfield G.K., Remus L.S., Jurutka P.W. et al. // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – Vol.177, No.1-2., – P.145-59. doi: 10.1016/s0303-7207(01)00406-3.
183. Pan X.M. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population / Pan X.M., Li D.R., Yang L. et al. // DNA Cell Biol. – 2009. – Vol. 28, No 10. – P. 521-525. <https://doi.org/10.1089/dna.2009.0908>.

184. Shanker J. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study / Shanker J., Arvind P., Maitra A. et al. // *Coronary artery disease*. – 2011. – Vol. 22, No 5. – P. 324-332. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283472a57>.
185. He L. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese / He L., Wang M. // *Int. J Clin. Exp. Med.* – 2015. – N 8. - P. 6224-6229.
186. Jun M. Interactions between vitamin D receptor (VDR) gene and Interleukin-6 gene and environment factors on coronary heart disease risk in a Chinese Han population / Jun M., Xue-Qiang G., Jia L. et al. // *Oncotarget*. – 2017. Vol. 8 (45). – P. 78419-78428. DOI: 10.18632/oncotarget.19472.
187. Raljević D. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease / Raljević D., Peršić V., Markova-Car E. et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. - Vol. 21, No 1. – P. 188. doi: 10.1186/s12872-021-01959-x.
188. Yang S. Novel Insights into the Cardioprotective Effects of Calcitriol in Myocardial Infarction / Yang S., Wang C., Ruan C. et al. // *Cells* – 2022. – Vol. 11, No 10. – P.1676. DOI: 10.3390/cells11101676.
189. Huang Z. Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF-kB pathway activation through RPS3 / Huang Z., Zhang Y., Li H. et al. // *Cell Death and Disease*. – 2019. – Vol. 10 (936). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2177-x>.
190. Янковская Л.В. Сравнительный анализ частот генотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями гродненского региона / Л.В. Янковская, Е.А. Аксенова, В.А. Снежицкий, Н.Г. Даниленко, Т.Л. Степура // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. - Т. 15, № 3. – С. 338- 342. DOI:10.25298/2221-8785-2017-15-3-338-343.
191. Ferrarezi D.A.F. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: The

- DIABHYCAR prospective study / Ferrarezi D.A.F., Bellili-Munoz N., Dubois-Laforgue D. et al. // *Diabetes and Metabolism*. – 2013. – Vol. 39, No 3. P. 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.11.004>.
192. Shafie A. Association of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Genetic Variants With Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Saudi Patients / Shafie A., Askary A.E., Almeahmadi M. et al. // *In Vivo*. – 2022. – Vol. 36, No 3. – P. 1444-1452. DOI: 10.21873/invivo.12850.
 193. Ma L. Diminished 25-OH vitamin D3 levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases / Ma L., Wang S., Chen H. et al. // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34(4). – P. 231-37. DOI: 10.1002/jcla.23137.
 194. Aravindhan S. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies / Aravindhan S., Almasoody M.F.M., Selman N.A. et al. // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2021. – Vol. 20, No 1., – P.845-867. doi: 10.1007/s40200-020-00704-z.
 195. Tikkanen E. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease / Tikkanen E., Havulinna A.S., Palotie A. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, No 9. – P. 2261-2266. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301120.
 196. Carlsson S.K. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Retrospective, Observational Study of Economic and Clinical Burden in Sweden / Carlsson S.K., Faurby M., Nilsson K., Wolden M.L. // *Diabetes Ther.* – 2023. – Vol. 14, No 8., – P.1357-1372. doi: 10.1007/s13300-023-01430-4.
 197. Shaheen, S. Serum alkaline phosphatase screening for vitamin D deficiency states / Shaheen, S., Noor, S. S., & Barakzai. // *Journal of the College of Physicians and Surgeons*. – 2012. – Vol. 22, No 7. – P. 424–427.

198. Дефицит витамина D. Проект клинических рекомендаций. Российская Ассоциация эндокринологов. Режим доступа: https://www.endocrin-centr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf. Доступ 17.08.2024.
199. Tastan, Y. Low bone mineral density and vitamin d deficiency correlated with genetics and other bone markers in female Turkish immigrants in Germany / Tastan, Y., Kann, P. H., Tinneberg, H. R. et al. // *Clinical rheumatology* – 2016. – Vol. 35, No 11. – P. 2789–2795. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3237-6>.
200. Bonakdaran, S. Vitamin D receptor gene poly-morphisms in type 1 diabetes mellitus: a new pattern from Khorasan Province, Islamic Republic of Iran / Bonakdaran, S., Abbaszadegan, M. R., Dadkhah, E., & Khajeh-Dalouie, M. // *Eastern Mediterranean health journal* – 2016. – Vol. 18, No 6. – P.614–619. <https://doi.org/10.26719/2012.18.6.614>.
201. Zarrabeitia, M. Papel de la tipificación genética múltiple (receptores de vitamina D y estrógenos) en la determinación del riesgo de fractura [Multiple genetic typing (vitamin D receptors and estrogens) in the assessment of the risk of fractures]/ Zarrabeitia, M. T., Riancho, J. A., Franco-Vicario, R. et al. // *J. Medicina clinica*, – 2000. – Vol. 35, No 11. – P.114(7), 241–244. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(00\)71259-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(00)71259-0).
202. Smolders, J. Association study on two vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D metabolites in multiple sclerosis / Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P., Tervaert, J. W., & Hupperts, R. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 1173. – P.515–520. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04656.x>
203. Trimarco V. Insulin Resistance and Vitamin D Deficiency: A Link Beyond the Appearances / V. Trimarco, M.V. Manzi, C. Mancusi // *Front Cardiovasc. Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 859793. DOI 10.3389/fcvm.2022.859793.

ПЕРЕЧЕНЬ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Основной текст

Рисунок 1 – Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты

Рисунок 2 – Процентное соотношение генотипов **TaqI** полиморфизма в доминантной гомозиготе (1), в гетерозиготе (2) и в рецессивной гомозиготе (3) по всей выборке

Рисунок 3 – Градация важности независимых переменных, ассоциированных с наличием сахарного диабета 2 типа

Рисунок 4 – Градация важности полиморфизмов **VDR**, ассоциированных с Витамином D для группы пациентов с СД2

Рисунок 5 – Процентное соотношение полиморфизмов **FokI** по подгруппам в доминантной гомозиготе (1), в гетерозиготе (2) и в рецессивной гомозиготе (3)

Рисунок 6 – Процентное соотношение полиморфизмов **BsmI** по группам в доминантной гомозиготе (1), в гетерозиготе (2) и в рецессивной гомозиготе (3)

Рисунок 7 – Процентное соотношение полиморфизма **TaqI** по группам в доминантной гомозиготе (1), в гетерозиготе (2) и в рецессивной гомозиготе (3)

Приложения

Рисунок Б1 - Дерево решений для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Б2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Б3 - ROC-кривая для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Б4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой.

Рисунок В1 – Дерево решений для групп Гр0 и Гр4

Рисунок В2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр4

Рисунок В3 - ROC-кривая для групп Гр0 и Гр4

Рисунок В4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (Гр0 и Гр4)

Рисунок Г1 - Дерево решений для группы нормы и группы сахарного диабета 2

Рисунок Г2 - Нормализованная важность для группы нормы и группы СД 2

Рисунок Д1 - Дерево решений для групп Гр0 и Г1

Рисунок Д2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр1

Рисунок Е1 - Дерево решений для групп Гр0 и Г3

Рисунок Е2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Е3 - ROC-кривая для групп Гр0 и Гр2

Рисунок Е4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (Гр0 и Гр2)

Рисунок Ж1 - Дерево решений для групп Гр0 и Г3

Рисунок Ж2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Ж3 - ROC-кривая для групп Гр0 и Гр3

Рисунок Ж4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр0 и Гр3)

Рисунок З1 - Дерево решений для групп Гр0 и Гр4

Рисунок З2 - Нормализованная важность для групп Гр0 и Гр4

Рисунок З3 - ROC-кривая для групп Гр0 и Гр4

Рисунок З4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр0 и Гр4)

Рисунок И1 - Дерево решений для групп Гр1 и Гр3

Рисунок И2 - Нормализованная важность для групп Гр1 и Гр3

Рисунок И3 - ROC-кривая для групп Гр1 и Гр3

Рисунок И4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр1 и Гр3)

Рисунок К1 - Дерево решений для групп Гр2 и Гр4

Рисунок К2 - Нормализованная важность для групп Гр2 и Гр4

Рисунок К3 - ROC-кривая для групп Гр2 и Гр4

Рисунок К4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр2 и Гр4).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(Справочное)

Таблица А1 - Экспертная шкала силы взаимосвязи

Значение критерия ϕ	Сила взаимосвязи
< 0,1	Несущественная
0,1–0,2	Слабая
0,2–0,4	Средняя
0,4–0,6	Относительно сильная
0,6–0,8	Сильная
0,8–1,0	Очень сильная

Количественная интерпретация ROC даёт показатель *AUC* (англ. *Area Under Curve*, *площадь под кривой*) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель *AUC*, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации.

Таблица А2 - Экспертная шкала AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

- Louis M. Rea, Richard A. Parker // Designing and Conducting Survey Research. San Francisco. 2014. John Wiley & Sons, Inc. Forth Edition. 355 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциации показателя триглицеридов и витамина D в Гр0 и Гр3

Gr

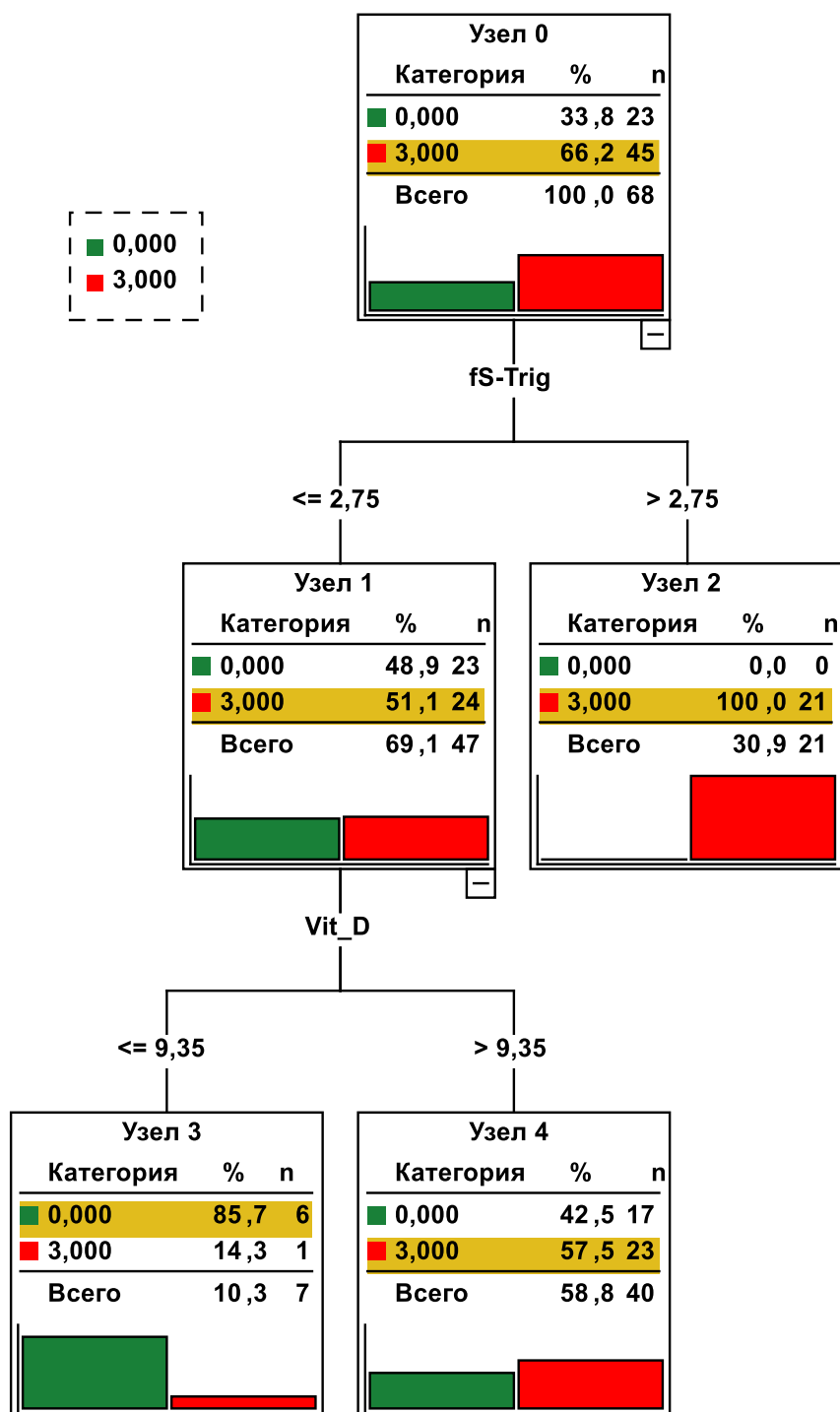


Рисунок Б1 Дерево решений для групп Гр₀ и Гр₃

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр)

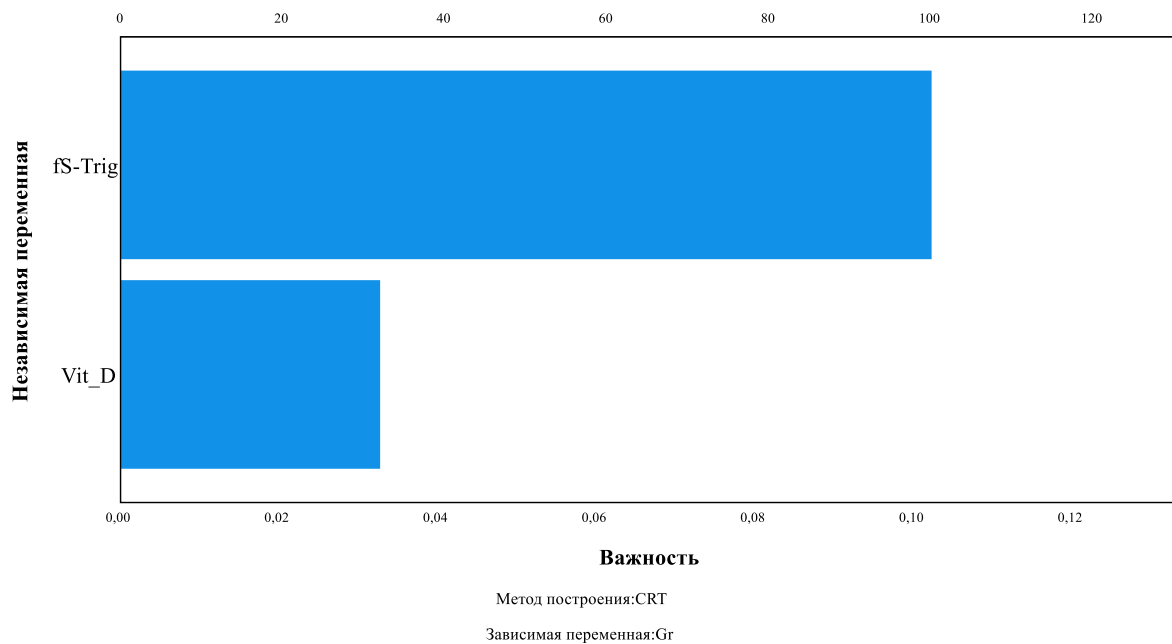


Рисунок Б2 - Нормализованная важность для групп Гр₀ и Гр₃

Проводим ROC анализ для наших групп, анализируя нижнюю границу доверительного интервала для площади под ROC кривой.

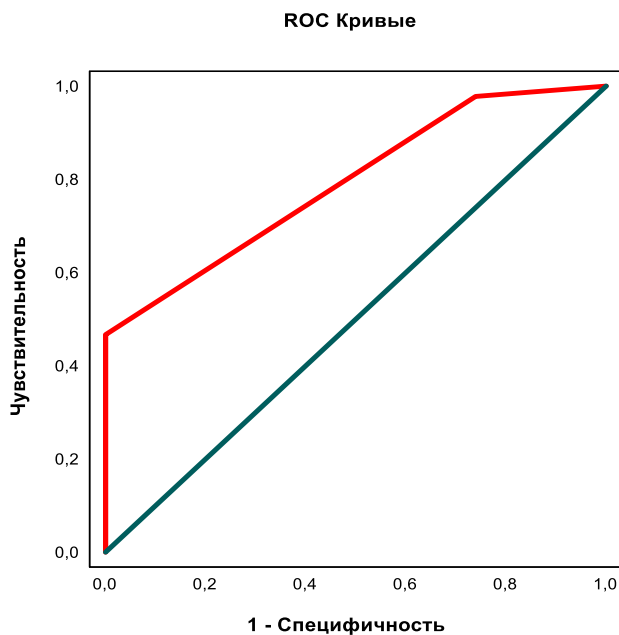
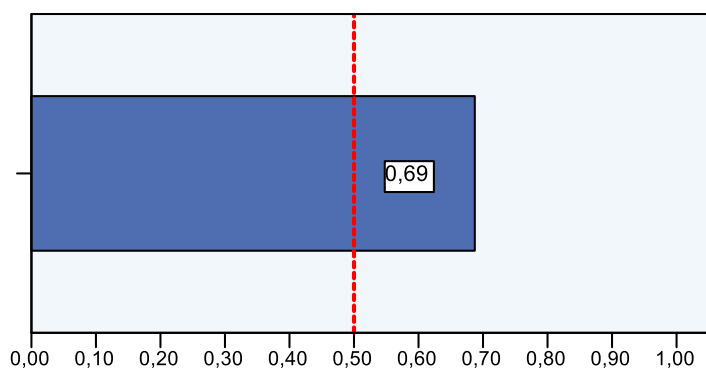


Рисунок Б3 - ROC-кривая для групп Гр₀ и Гр₃

Площадь под ROC-кривой равна 0,79



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание

Рисунок Б4 Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,69

Таблица Б1 Таблица сопряжённости для групп Γ_{r0} и Γ_{r3}

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	3	Процент правильных
0	6	17	26,1%
3	1	44	97,8%
Общая процентная доля	10,3%	89,7%	73,5%

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 73,5%. Проведя анализ таблицы сопряжённости, получим:

Таблица Б2 Результаты анализа таблица сопряжённости для групп Гр0 и Гр3

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,978
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,739
Относительный риск (RR)	1,323
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,126
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,034
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	1,693
Чувствительность (Se)	0,721
Специфичность (Sp)	0,857
Шанс найти фактор риска в основной группе	44,000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	2,833
Отношение шансов (OR)	15,529
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,117
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,738
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	138,729

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Таблица Б3 Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска для групп Гр₀ и Гр₃

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	9,387	0,003
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	6,981	0,009

Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	9,090	0,003
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00494	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 2.37</i>		

Таблица Б4 Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом для групп Гр₀ и Гр₃

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,372	средняя
Коэффициент сопряжённости Пирсона (C)	0,348	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,493	относительно сильная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям, Rea & Parker

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциации показателя витамина D, гликированного гемоглобина и триглицеридов в Гр0 и Гр4

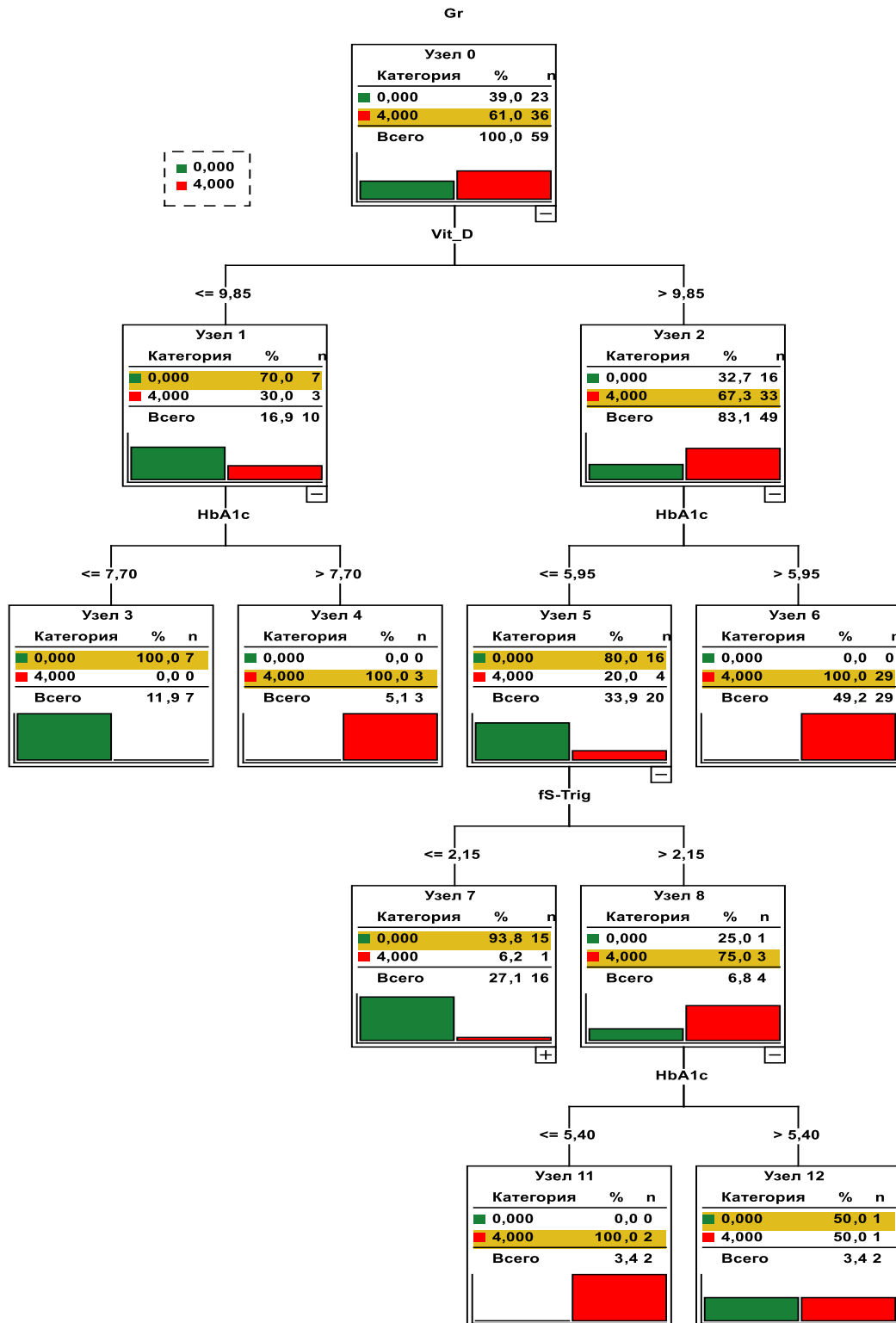


Рисунок В1 - Дерево решений для групп Гр0 и Гр4

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр).

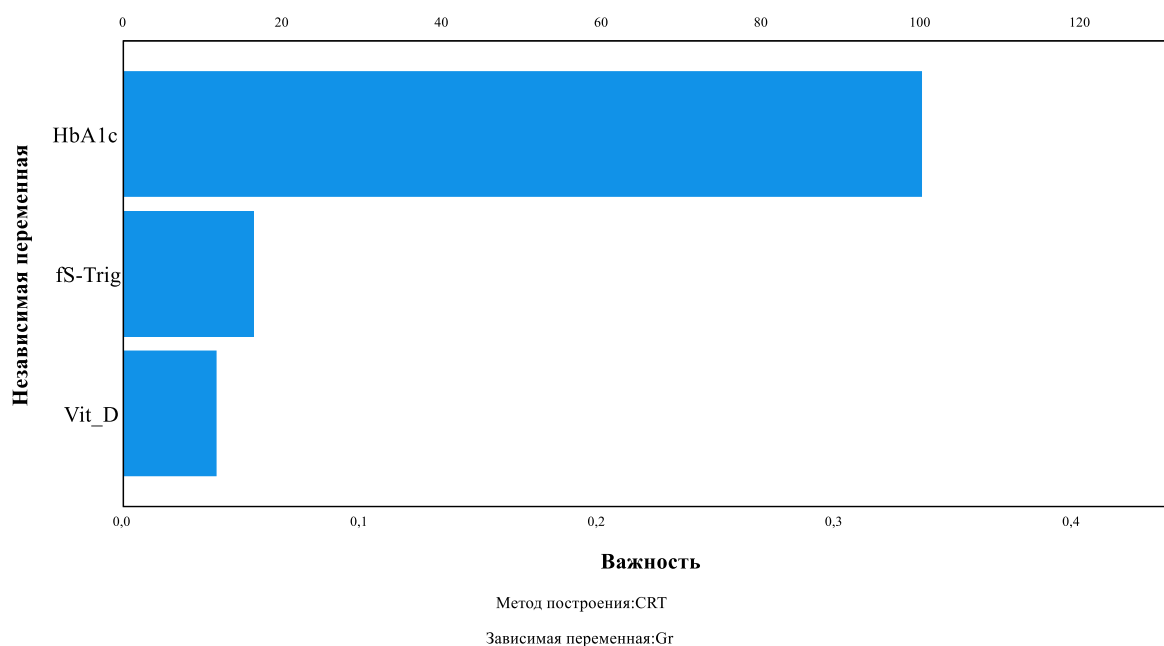


Рисунок В2 - Нормализованная важность для групп Гр₀ и Гр₄

Проводим ROC анализ для наших подгрупп, анализируя нижнюю границу доверительного интервала для площади под ROC кривой.

Таблица В1 Таблица сопряженности для группы Гр₀ и Гр₄.

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	4	Процент правильных
0	23	0	100,0%
4	2	34	94,4%
Общая процентная доля	42,4%	57,6%	96,6%

Метод построения: CRT. Зависимая переменная: Gr.

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 96,6%.

Проведя анализ таблицы сопряжённости, получим следующее:

Таблица В2 Результаты анализа таблицы сопряжённости для групп Гр₀ и Гр₄

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,932
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,021
Относительный риск (RR)	44,757
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1,400
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,878
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	696,068
Чувствительность (Se)	0,986
Специфичность (Sp)	0,904
Шанс найти фактор риска в основной группе	13,800
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,021
Отношение шансов (OR)	648,6
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,572
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	29,769
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	14131,439

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица В3 Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска для групп Гр₀ и Гр₄

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	51,264	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	47,470	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления – 9,75

Таблица В4 Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом для групп Гр₀ и Гр₄.

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ	0,932	очень сильная
Коэффициент сопряжённости Пирсона (C)	0,682	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,964	очень сильная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям, Rea & Parker

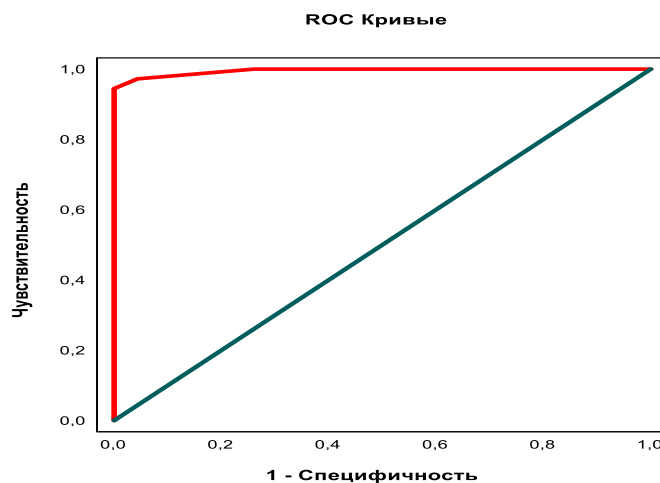
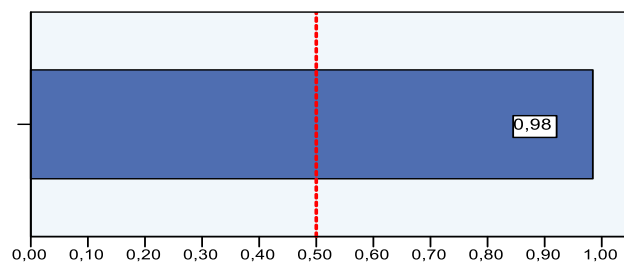


Рисунок В3 - ROC-кривая для группы Гр₀ и Гр₄.

Площадь под ROC-кривой равна 0,995.



Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание

Рисунок В4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,98

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (Обязательное)

"Деревья классификации" для ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов.

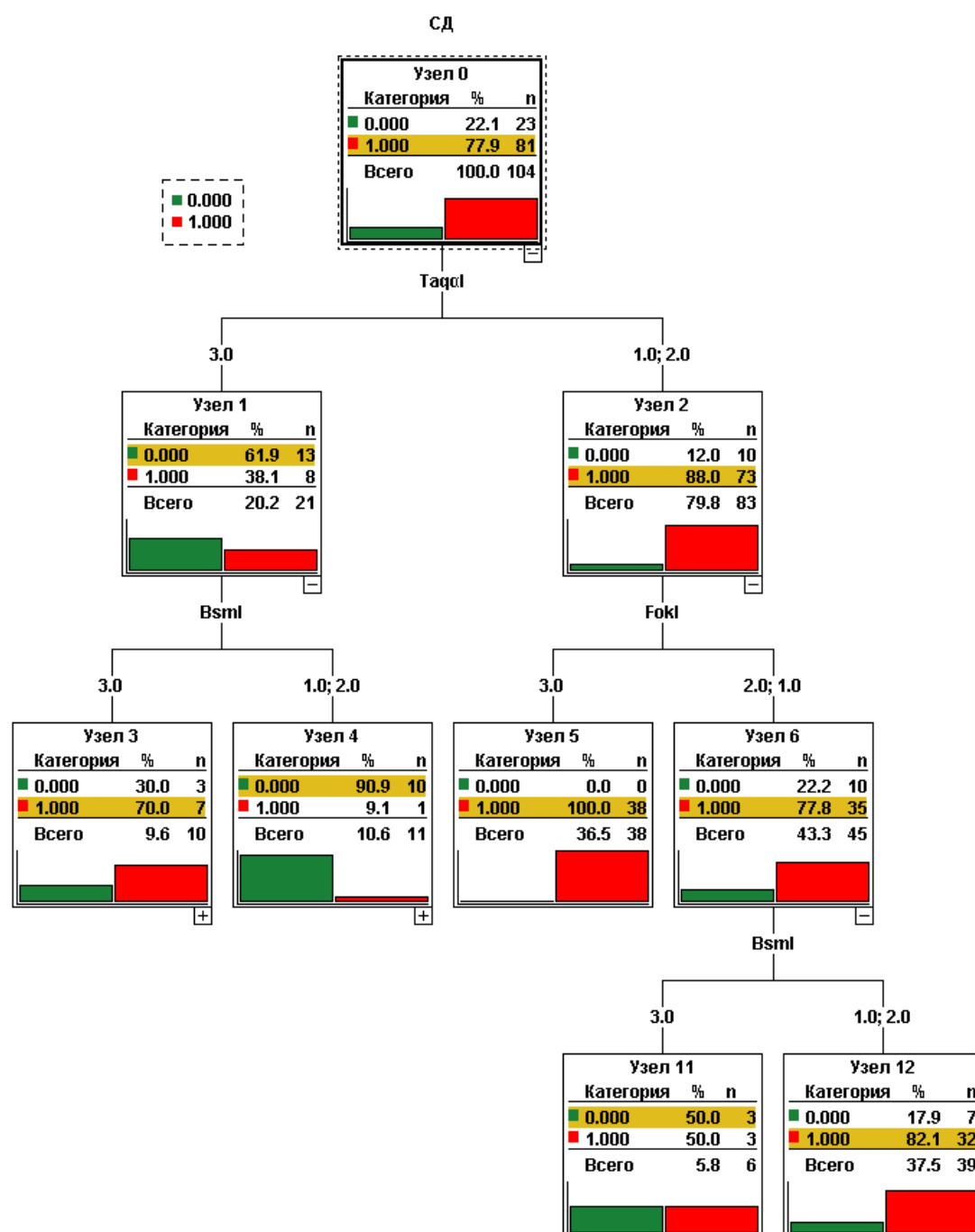


Рисунок Г1 - Дерево решений для группы нормы и группы сахарного диабета 2

Таблица Г1 - Нормализованная важность для группы нормы и группы сахарного диабета 2

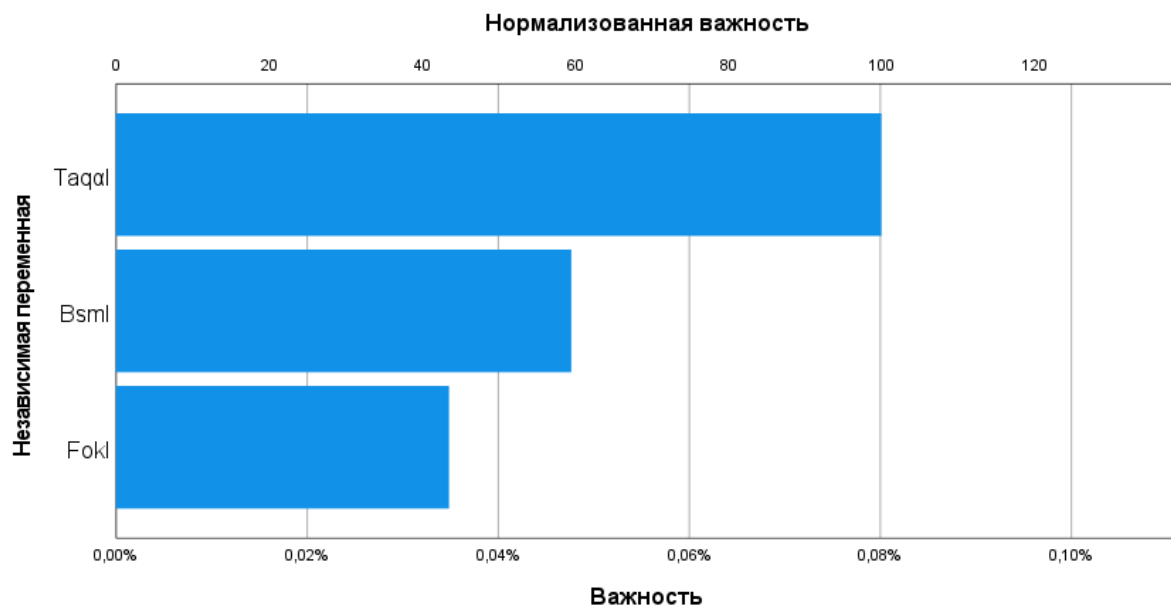
Классификация			
Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
0	13	10	56,5%
1	4	77	95,1%
Общая процентная доля	16,3%	83,7%	86,5%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: СД

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 86,5%

Рисунок Г2 - Нормализованная важность для группы нормы и группы сахарного диабета 2



Метод построения: CRT

Зависимая переменная: СД

Получили систему решающих правил (неравенств) для прогнозирования группы с СД2.

Если $Taq\alpha I = 3$ AND $BsmI = 3$

Если $Taq\alpha I \neq 3$ AND $FokI = 3$

Если $Taq\alpha I \neq 3$ AND $FokI \neq 3$ AND $BsmI = !3$



Таблица Г2 - Результаты анализа сопряжённости для группы нормы и группы сахарного диабета 2

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,951
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,435
Относительный риск (RR)	2,186
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,239
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,368
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3,493
Снижение относительного риска (RRR)	1,186
Разность рисков (RD)	0,516
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,939
Чувствительность (Se)	0,885
Специфичность (Sp)	0,765
Шанс найти фактор риска в основной группе	19,250
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,769
Отношение шансов (OR)	25,025
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,663
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	6,820

Верхняя граница 95% ДИ (CI)	91,823
------------------------------------	---------------

Таблица ГЗ - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	34,858	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	31,187	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	29,279	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления – 3,76</i>		
<i>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</i>		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий	0,579	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,501	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,709	сильная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

ПРИЛОЖЕНИЕ Д (Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр0 и Гр1

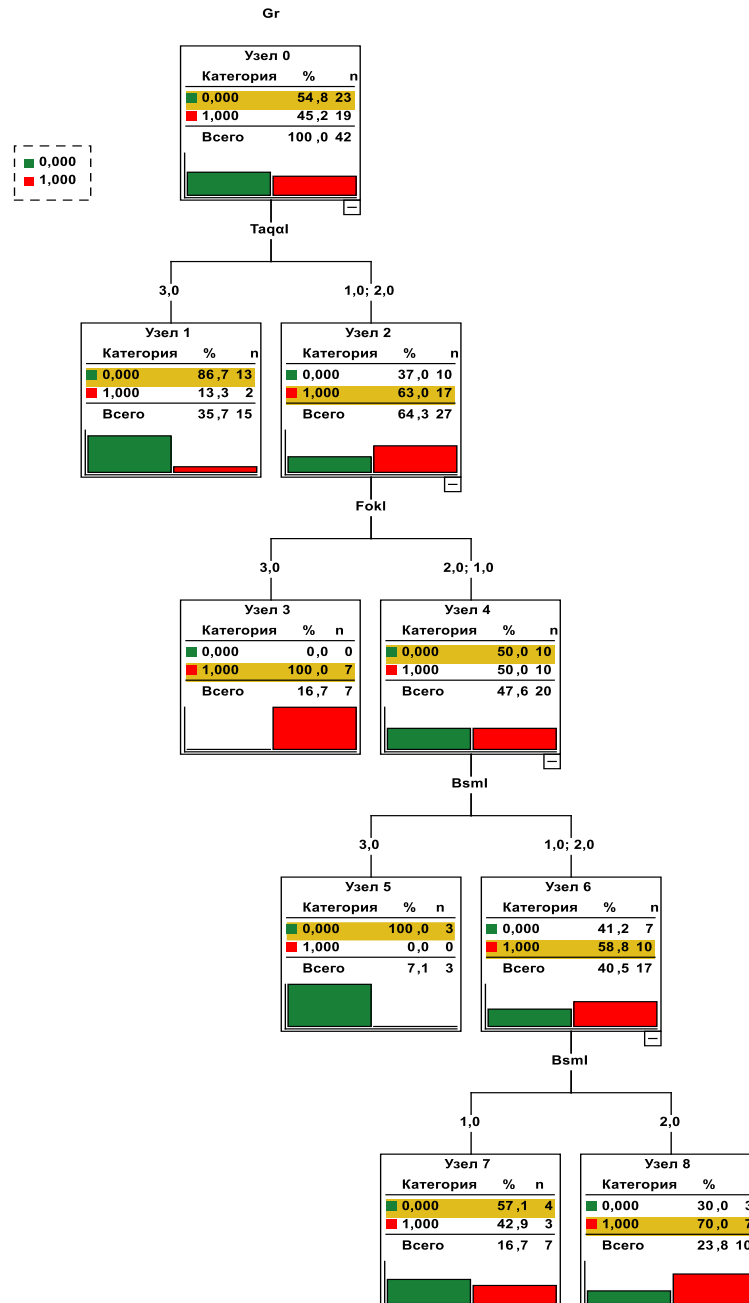


Рисунок Д1 - Дерево решений для группы Гр0 и Гр1

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр).

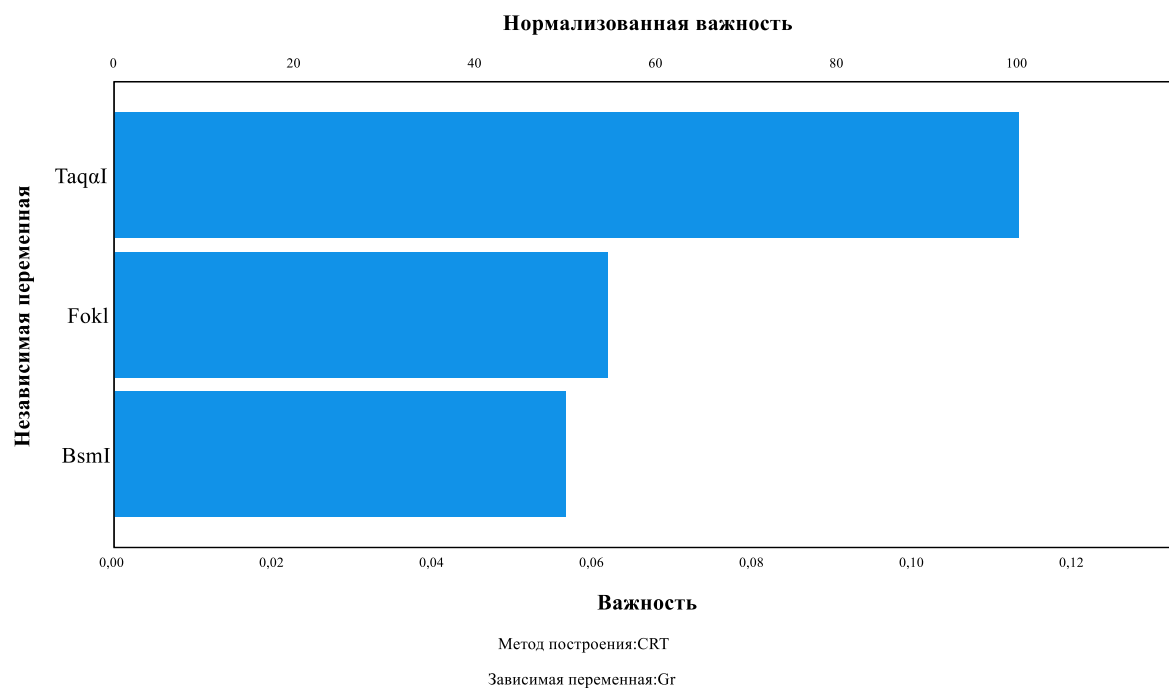


Рисунок Д2 - Нормализованная важность для группы Gr0 и Gr1

Таблица Д1 - Классификация сопряжённости для группы Gr0 и Gr1

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
0	20	3	87,0%
1	5	14	73,7%
Общая процентная доля	59,5%	40,5%	81,0%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: Gr

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 81,0%.

Таблица Д2 - Результаты анализа сопряжённости для групп Гр0 и Гр1

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,737
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,130
Относительный риск (RR)	5,649
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,556
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,901
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	16,784
Снижение относительного риска (RRR)	4,649
Разность рисков (RD)	0,606
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,649
Чувствительность (Se)	0,824
Специфичность (Sp)	0,800
Шанс найти фактор риска в основной группе	2,800
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,150
Отношение шансов (OR)	18,667
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,809
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	3,822
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	91,169

Примечание: CI – доверительный интервал

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	15,881	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	13,464	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	16,979	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00010	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления – 7,69		

Таблица ДЗ - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,615	сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,524	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,741	сильная

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр0 и Гр2

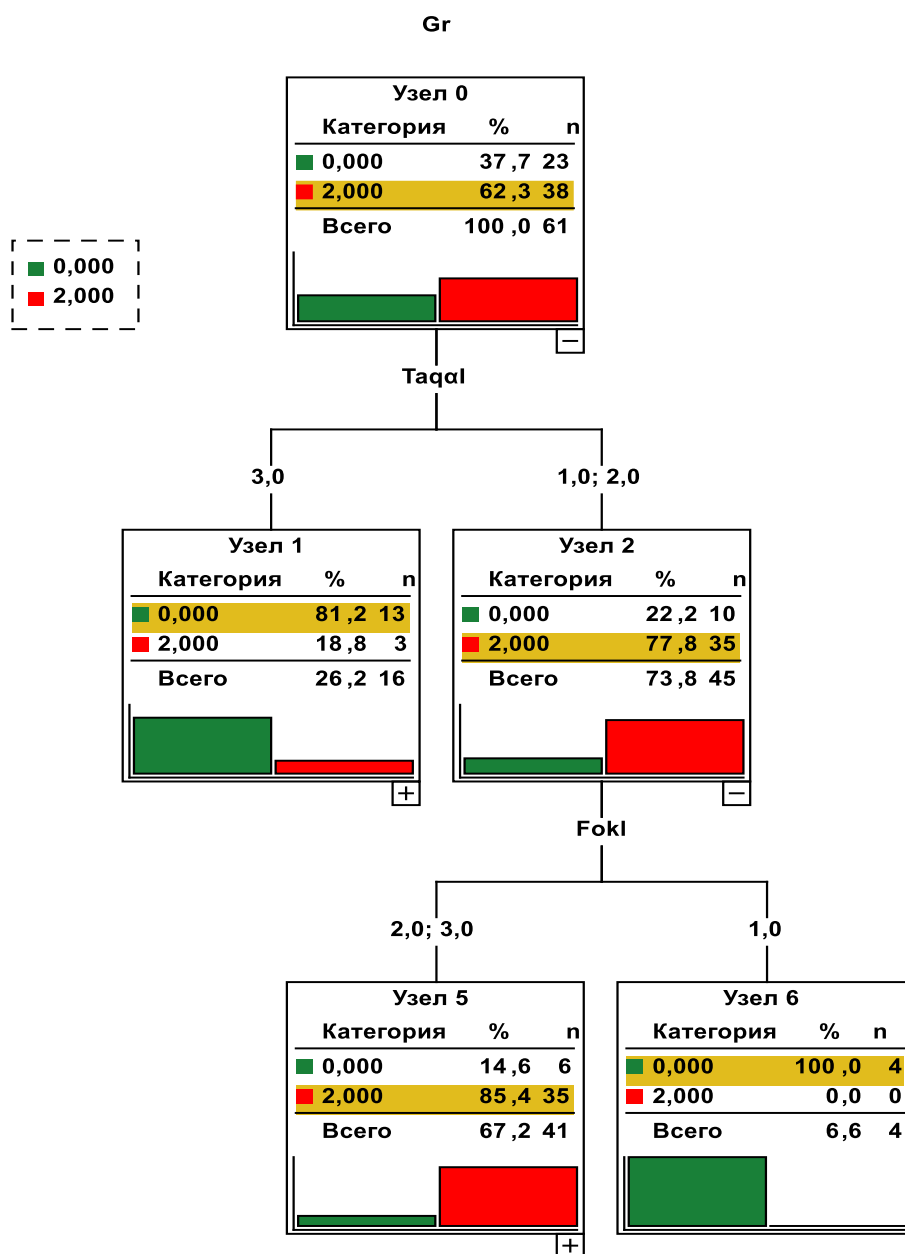


Рисунок Е1 - Дерево решений для группы Гр0 и Гр2

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр).

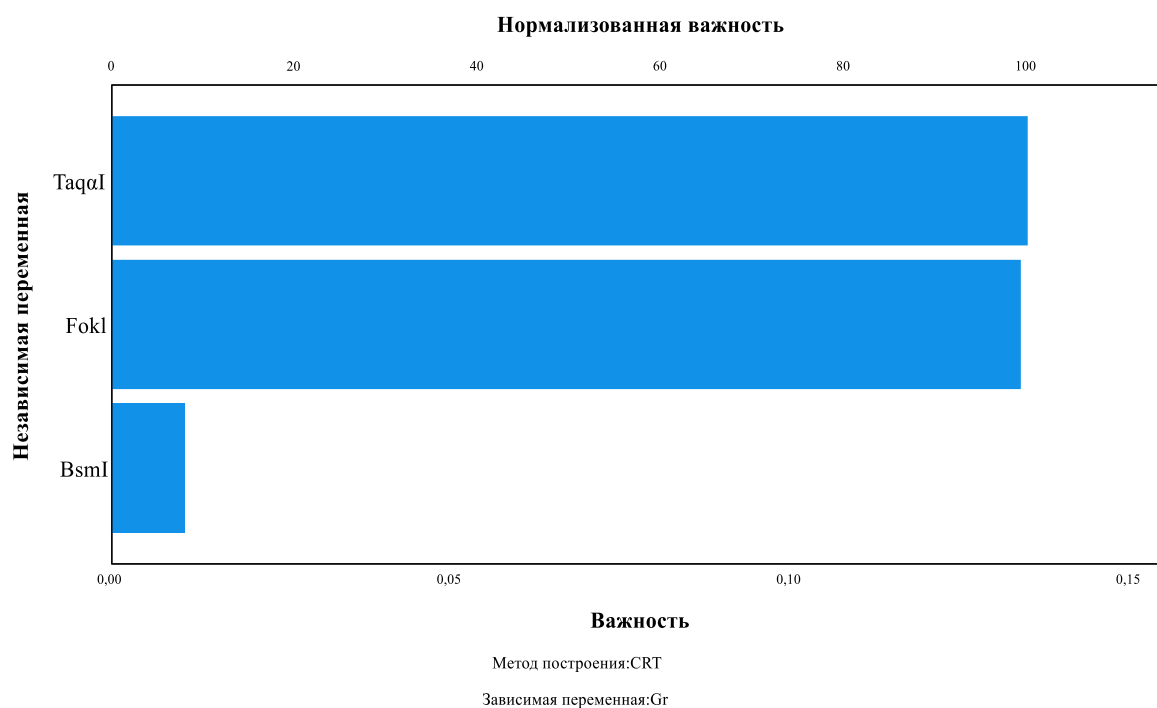


Рисунок Е2 - Нормализованная важность для группы Gr0 и Gr2

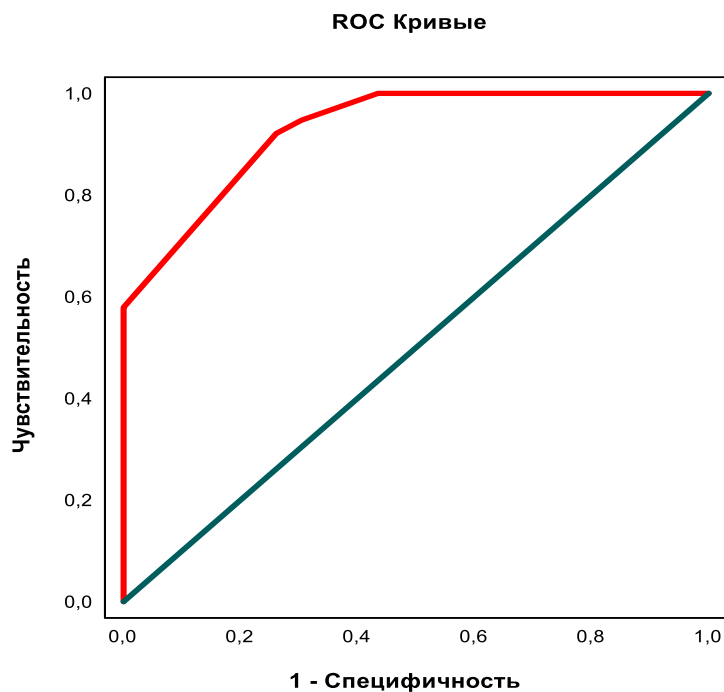
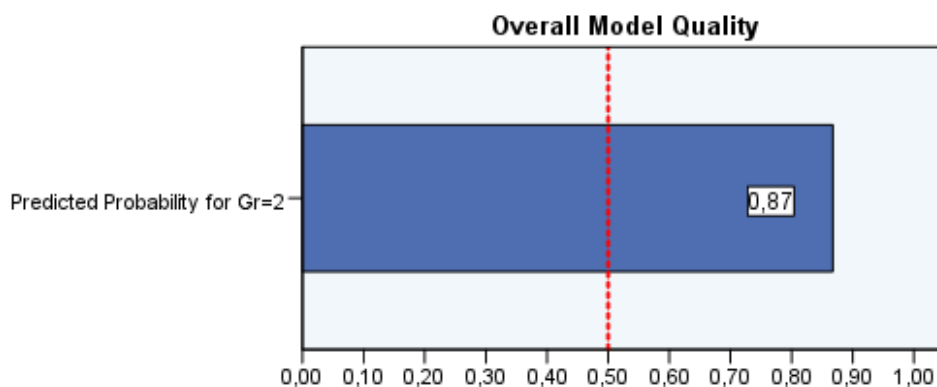


Рисунок Е3 - ROC-кривая для группы Gr0 и Gr2

Площадь под ROC-кривой равна 0,928.



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Рисунок Е4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр0 и Гр2)

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,74.

Таблица Е1 – Классификация сопряженности для группы Гр₀ и Гр₂

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	2	Процент правильных
0	17	6	73,9%
2	3	35	92,1%
Общая процентная доля	32,8%	67,2%	85,2%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: Гр

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 85,2%.

Таблица Е2 - Анализ сопряжённости для групп Гр₀ и Гр₂

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,921
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,261
Относительный риск (RR)	3,531
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,354
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,764
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	7,069
Снижение относительного риска (RRR)	2,531
Разность рисков (RD)	0,660
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,515
Чувствительность (Se)	0,854
Специфичность (Sp)	0,850
Шанс найти фактор риска в основной группе	11,667
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,353
Отношение шансов (OR)	33,056
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,766
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	7,360
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	148,468

Примечание: CI – доверительный интервал.

Таблица Е3 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	28,337	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	25,421	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05

Минимальное значение ожидаемого явления – 7,54

Таблица Е4 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,682	сильная
Коэффициент сопряжённости Пирсона (C)	0,563	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,796	сильная

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр0 и Гр3

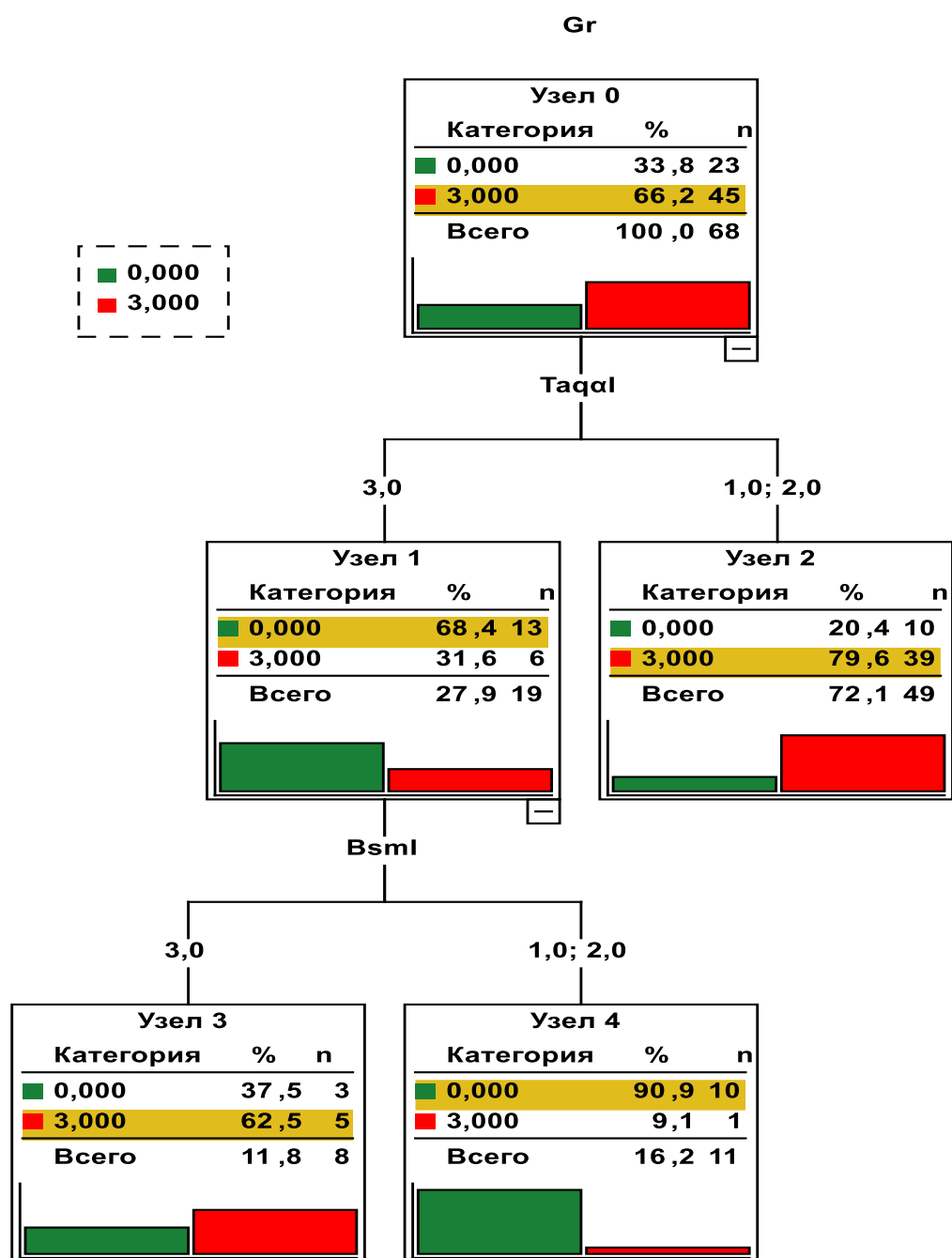


Рисунок Ж1 - Дерево решений для группы Гр0 и Г3

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр).

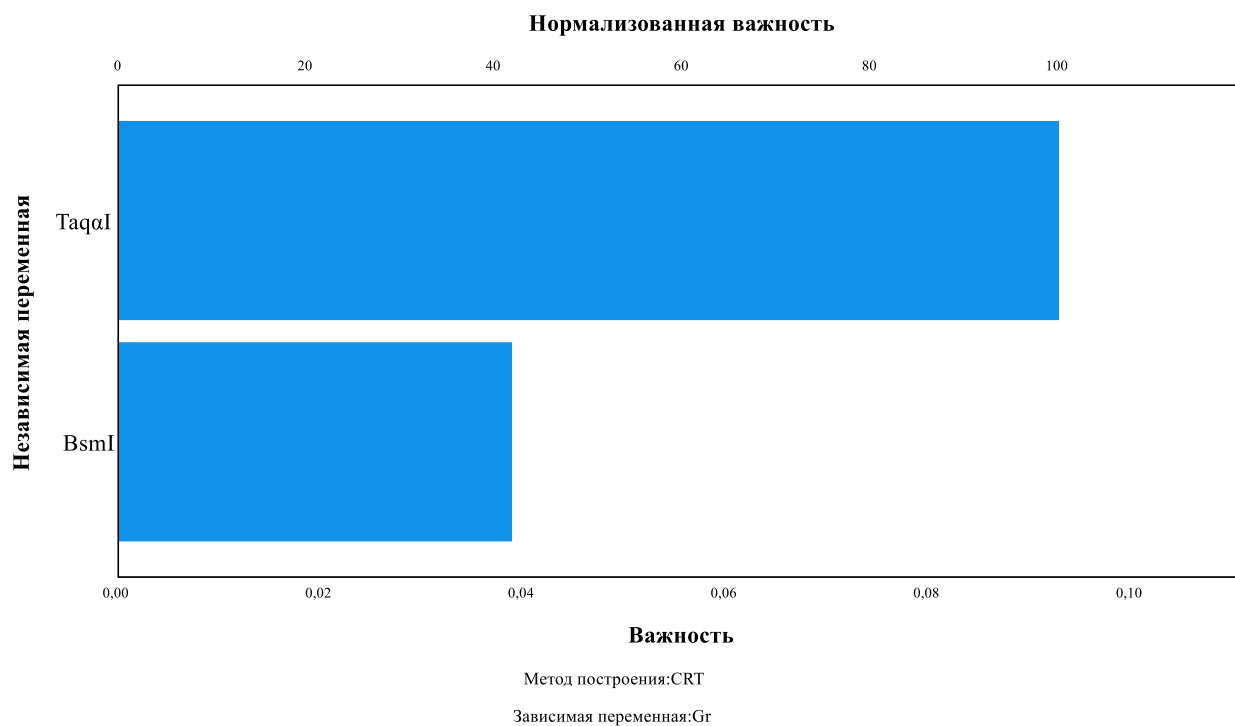


Рисунок Ж2 - Нормализованная важность для группы Гр0 и Гр3

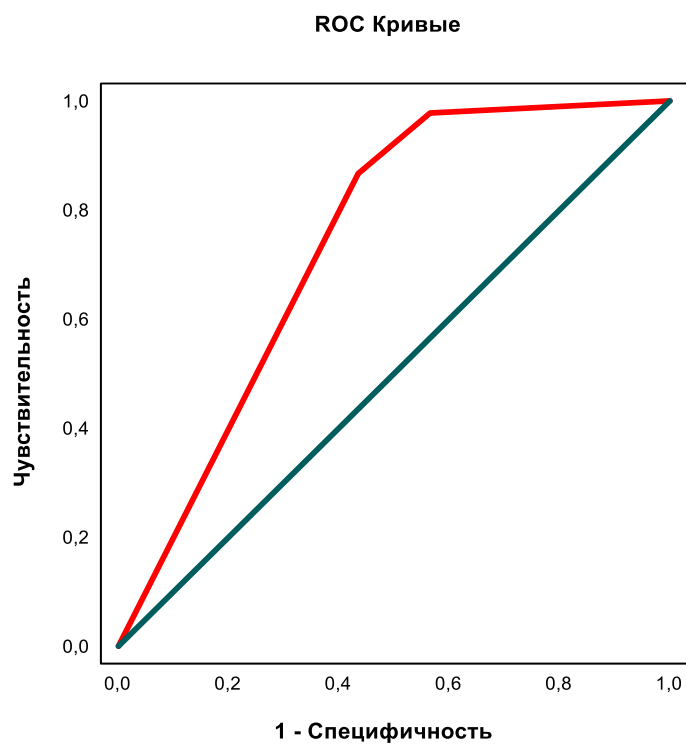
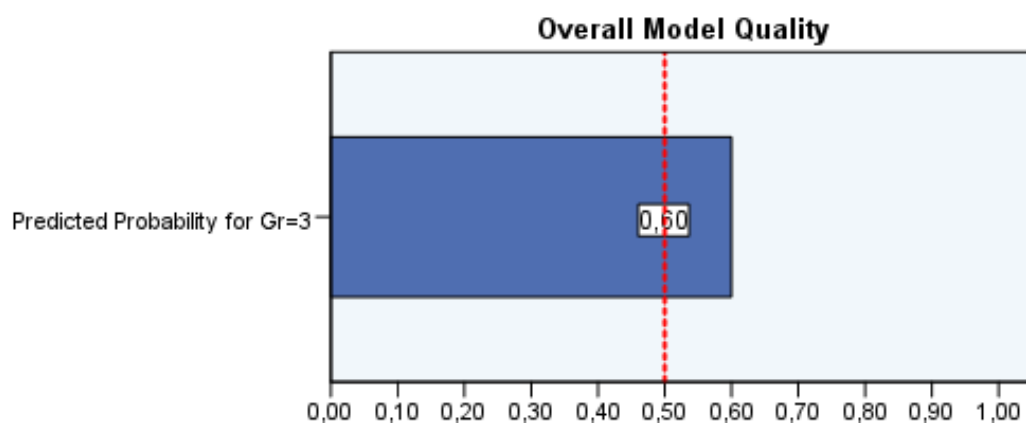


Рисунок Ж3 - ROC-кривая для группы Гр0 и Гр3

Площадь под ROC-кривой равна 0,739.



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Рисунок Ж4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр0 и Гр3)

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,6.

Таблица Ж1 - Классификация сопряженности для группы Гр0 и Гр3

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	3	Процент правильных
0	10	13	43,5%
3	1	44	97,8%
Общая процентная доля	16,2%	83,8%	79,4%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: Гр

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 79,4%.

Таблица Ж2 - Результаты анализа сопряжённости для групп Гр0 и Гр3

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,978
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,565
Относительный риск (RR)	1,730
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,184
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,206
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	2,482
Снижение относительного риска (RRR)	0,730
Разность рисков (RD)	0,413
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2,424
Чувствительность (Se)	0,772
Специфичность (Sp)	0,909
Шанс найти фактор риска в основной группе	44,000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1,300
Отношение шансов (OR)	33,846
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,095
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	3,955
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	289,624

Примечание: CI – доверительный интервал.

Таблица ЖЗ - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	19,105	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	16,184	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00003	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления – 3,72		

Таблица Ж4 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,530	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,468	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,662	сильная

ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр0 и Гр4

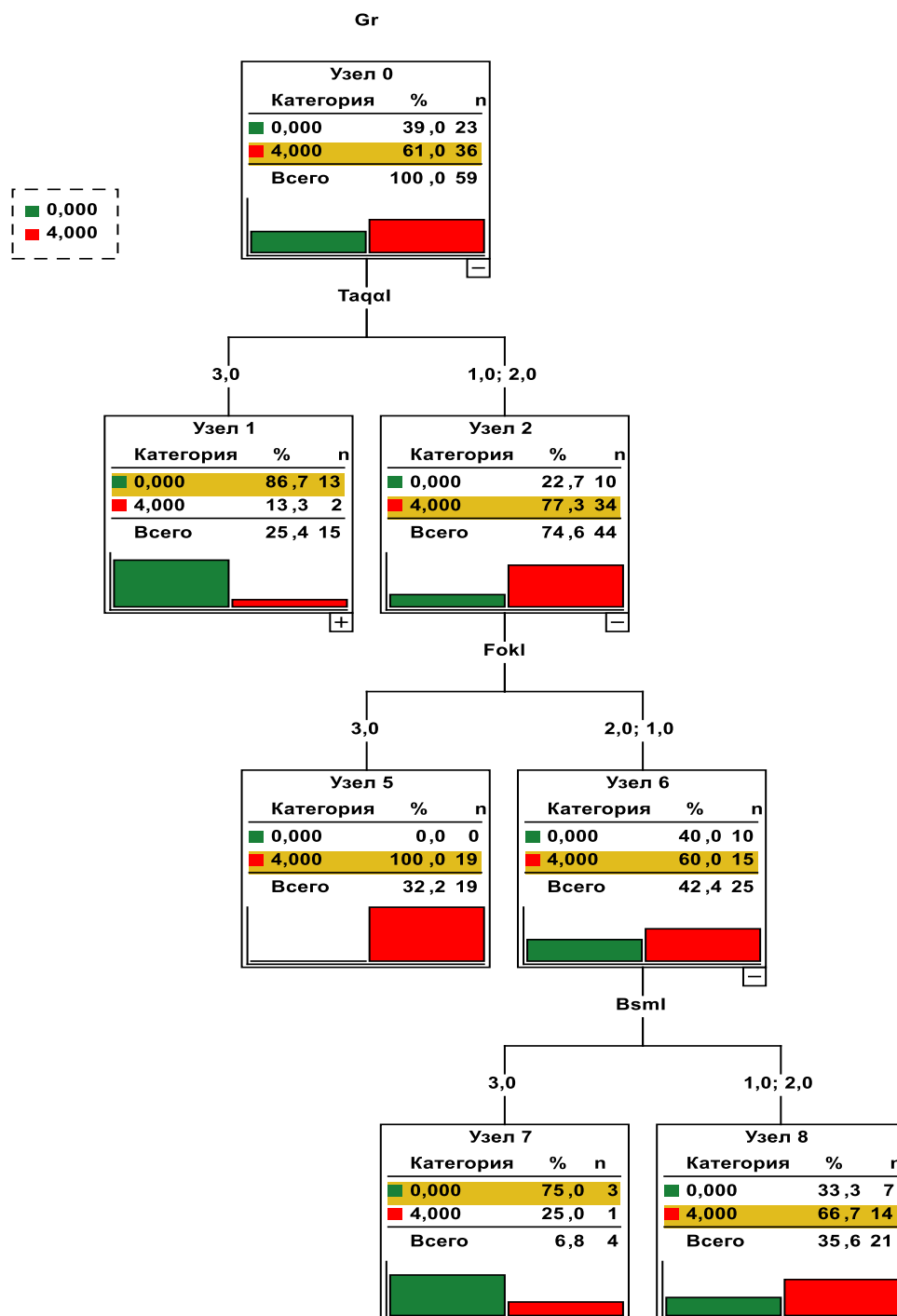


Рисунок 31 - Дерево решений для групп Гр0 и Гр4

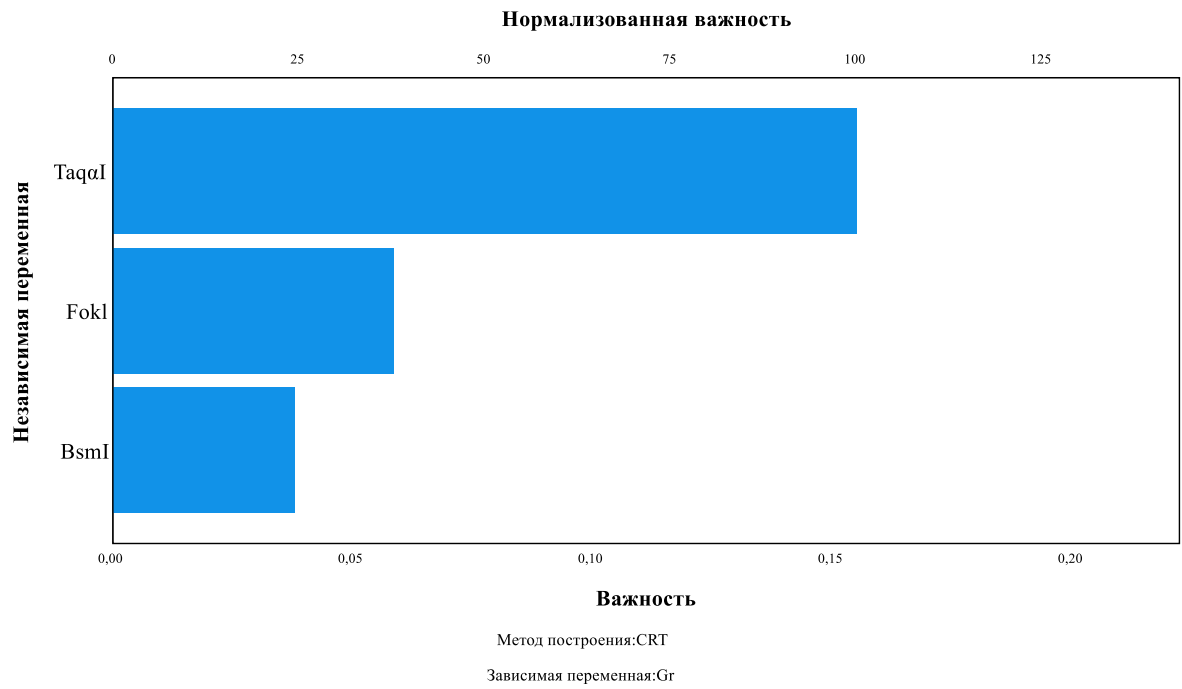


Рисунок 32 - Нормализованная важность для группы Gr0 и Gr4

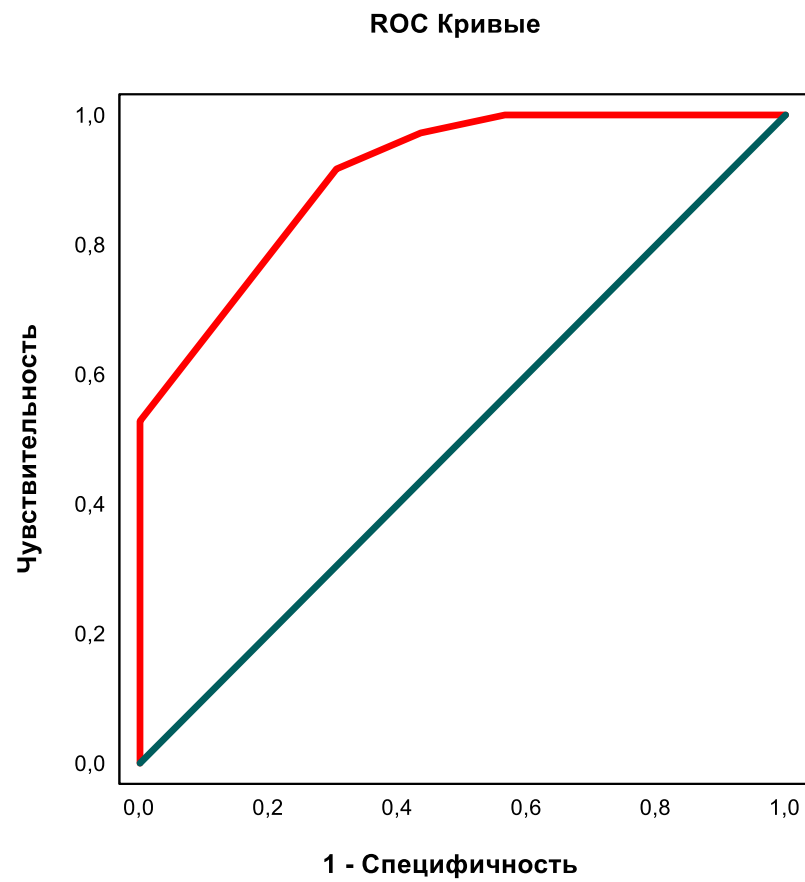
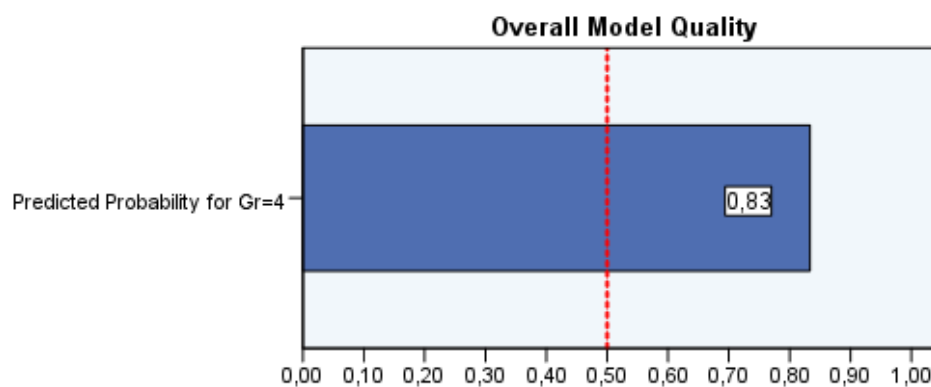


Рисунок 33 - ROC-кривая для групп Gr0 и Gr4

Площадь под ROC-кривой равна 0,906.



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Рисунок 34 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой (группы Гр0 и Гр4)

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,83.

Таблица 31 – Классификация сопряженности для группы Гр0 и Гр4

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	4	Процент правильных
0	16	7	69,6%
4	3	33	91,7%
Общая процентная доля	32,2%	67,8%	83,1%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: Гр

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 83,1%.

Таблица 32 - Анализ сопряжённости для групп Гр0 и Гр4

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,917
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,304
Относительный риск (RR)	3,012
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,319
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	1,611
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	5,631
Снижение относительного риска (RRR)	2,012
Разность рисков (RD)	0,612
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,633
Чувствительность (Se)	0,825
Специфичность (Sp)	0,842
Шанс найти фактор риска в основной группе	11,000
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,438
Отношение шансов (OR)	25,143
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,754
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	5,732
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	110,281

Примечание: CI - доверительный интервал

Таблица 33 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	24,100	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	21,377	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,00000	p<0,05
Минимальное значение ожидаемого явления – 7,41		

Таблица 34 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф	0,639	сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,539	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,762	сильная

ПРИЛОЖЕНИЕ И

(Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр1 и Гр3

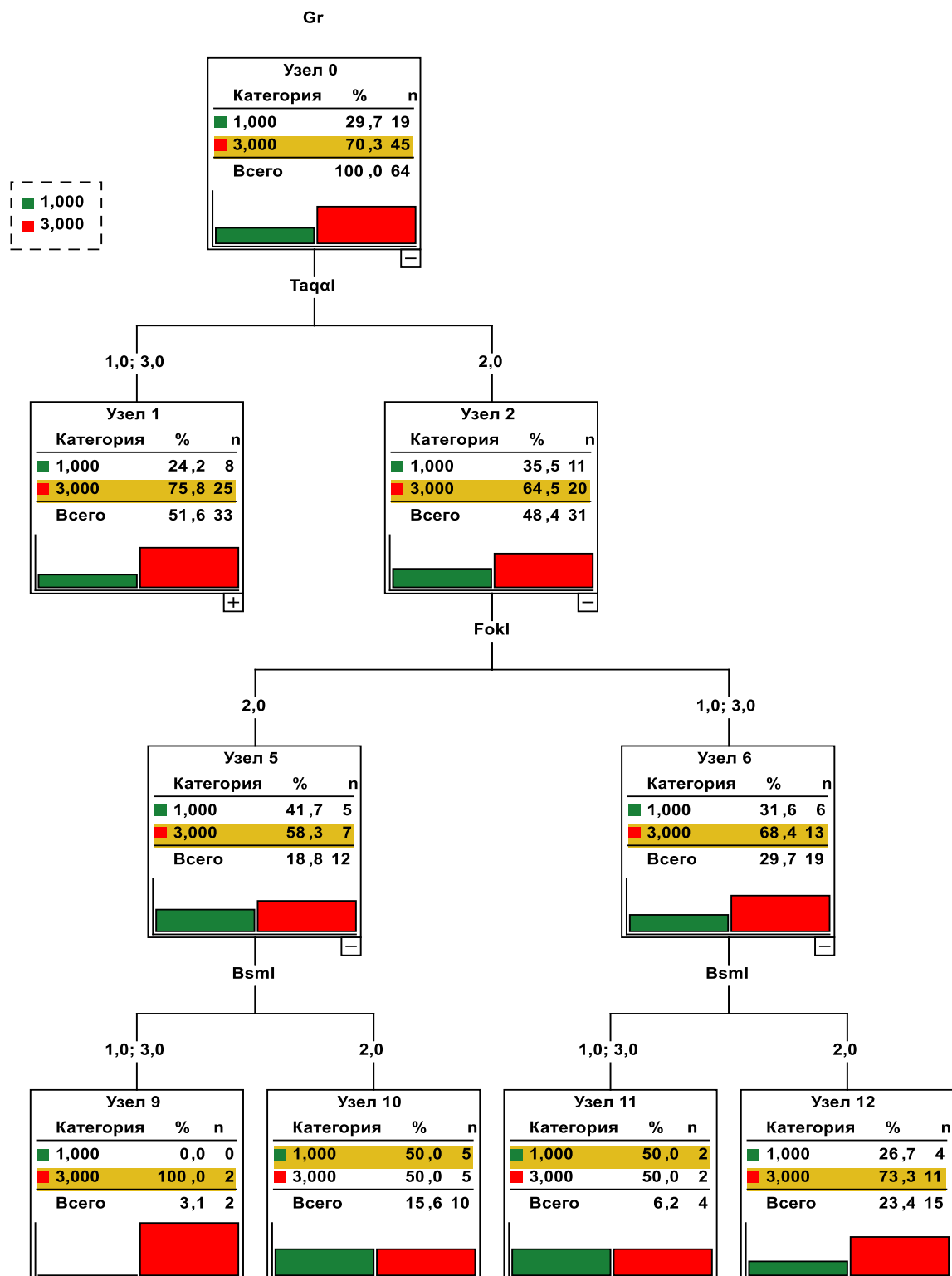


Рисунок И1 - Дерево решений для групп Гр1 и Гр3

Таблица И1 - Таблица сопряженности для группы Гр1 и Гр3**Классификация**

Наблюдаемые	Предсказанные		
	1	3	Процент правильных
1	7	12	36,8%
3	7	38	84,4%
Общая процентная доля	21,9%	78,1%	70,3%

Метод построения: CRT

Зависимая переменная: Гр

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 70,3%.

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр).

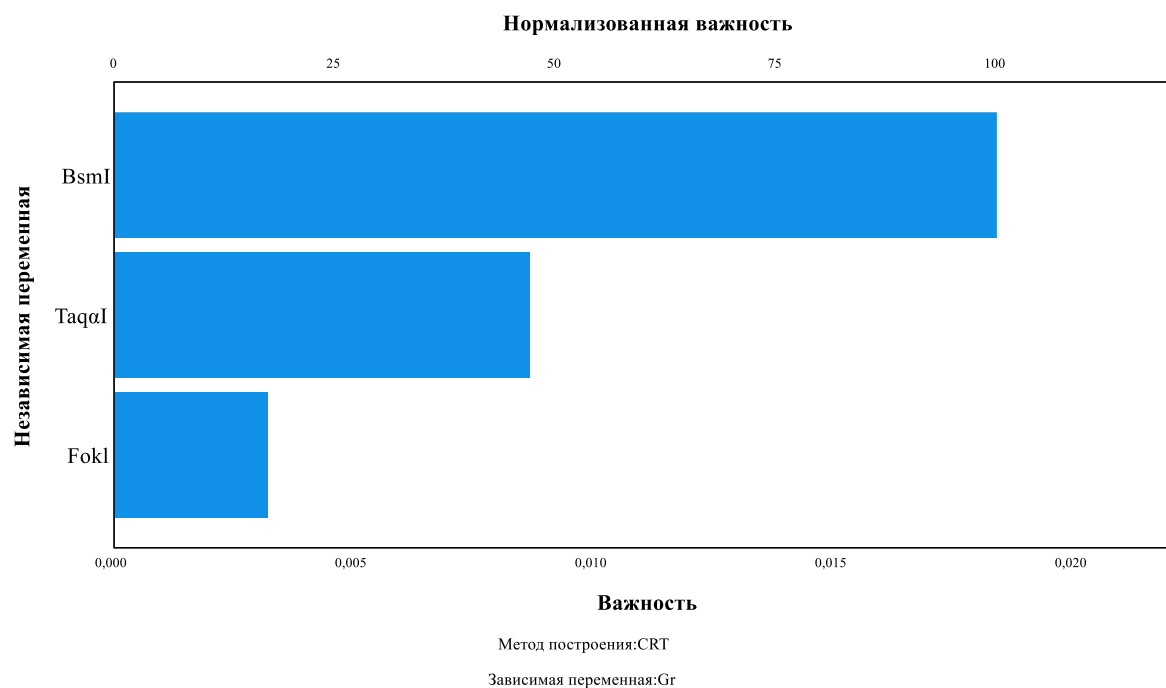
**Рисунок И2** - Нормализованная важность для групп Гр1 и Гр3

Таблица И2 - Результаты анализа таблицы сопряженности для групп Гр1 и Гр3

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,844
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,632
Относительный риск (RR)	1,337
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,187
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	0,928
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	1,927
Снижение относительного риска (RRR)	0,337
Разность рисков (RD)	0,213
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4,698
Чувствительность (Se)	0,76
Специфичность (Sp)	0,50
Шанс найти фактор риска в основной группе	5,429
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	1,714
Отношение шансов (OR)	3,167
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,629
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	0,923
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	10,86

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица И3 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	3,542	0,060
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	2,406	0,121
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,09579	$p > 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления – 4,16</i>		

Таблица И4 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ	0,235	средняя
Коэффициент сопряжённости Пирсона (C)	0,229	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,324	средняя

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

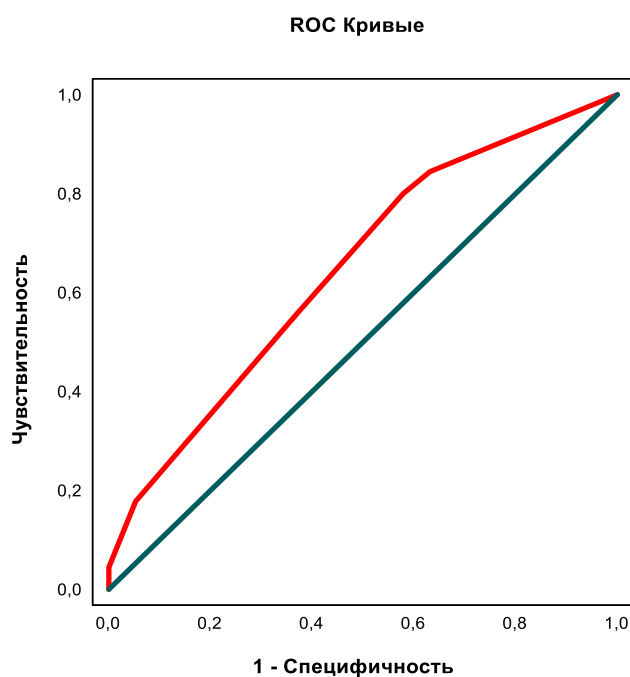
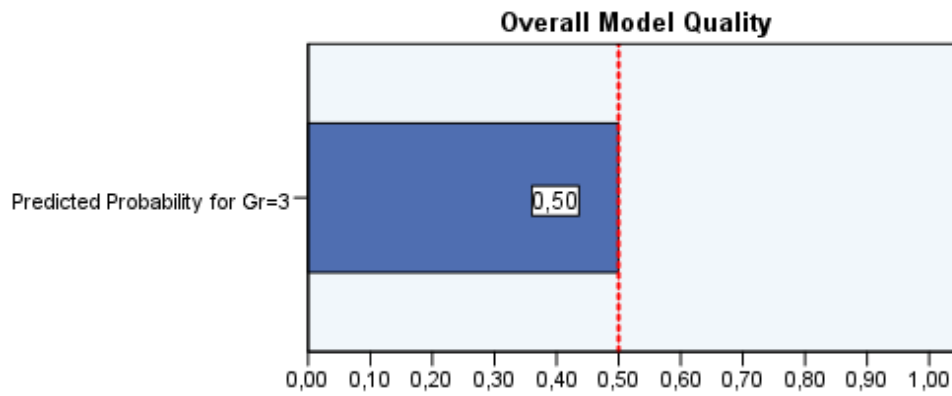


Рисунок И3 - ROC-кривая для группы Гр1 и Гр3
Площадь под ROC-кривой равна 0,647.



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Рисунок И4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой для групп Гр1 и Гр3

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,5.

ПРИЛОЖЕНИЕ К (Обязательное)

"Деревья решений" для ассоциаций полиморфизмов в Гр2 и Гр4

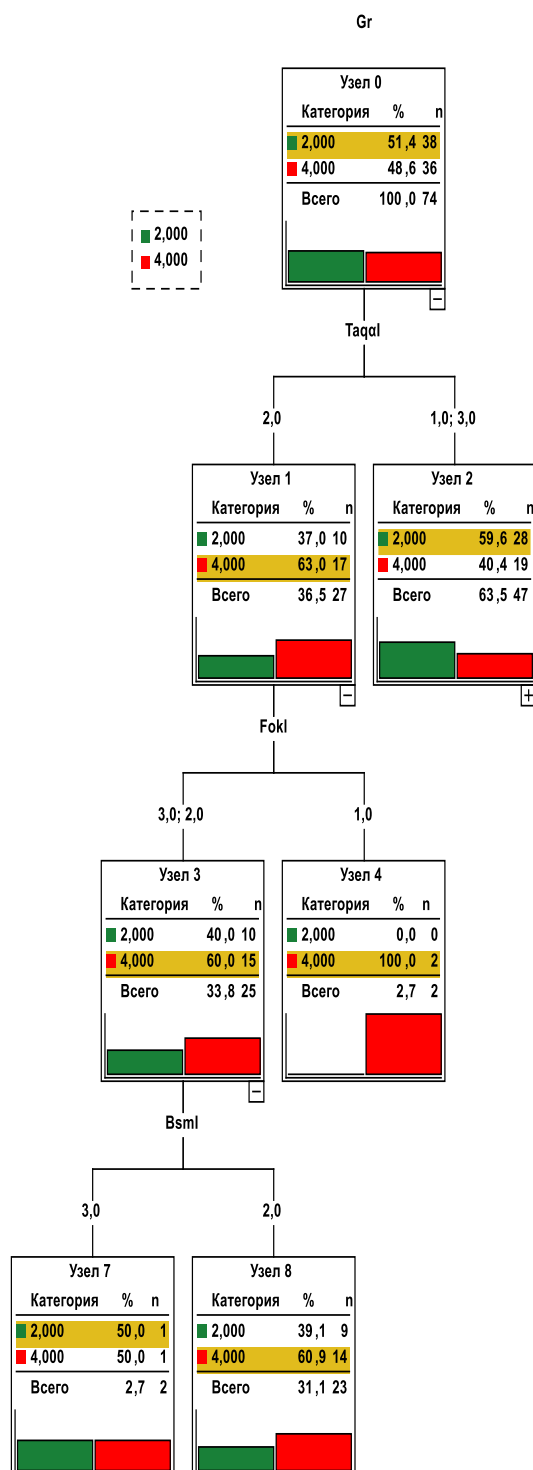


Рисунок К1 - Дерево решений для группы Гр2 и Гр4

Таблица К1 - Таблица сопряжённости для групп Гр2 и Гр4**Классификация**

Наблюдаемые	Предсказанные		
	2	4	Процент правильных
2	29	9	76,3%
4	20	16	44,4%
Общая процентная доля	66,2%	33,8%	60,8%

Метод построения: CRT
Зависимая переменная: Гр

Диагностическая точность по таблице сопряжённости 60,8%.

Иерархия важности переменных в текущем дереве (сила влияния переменной на разделение целевого параметра Гр.

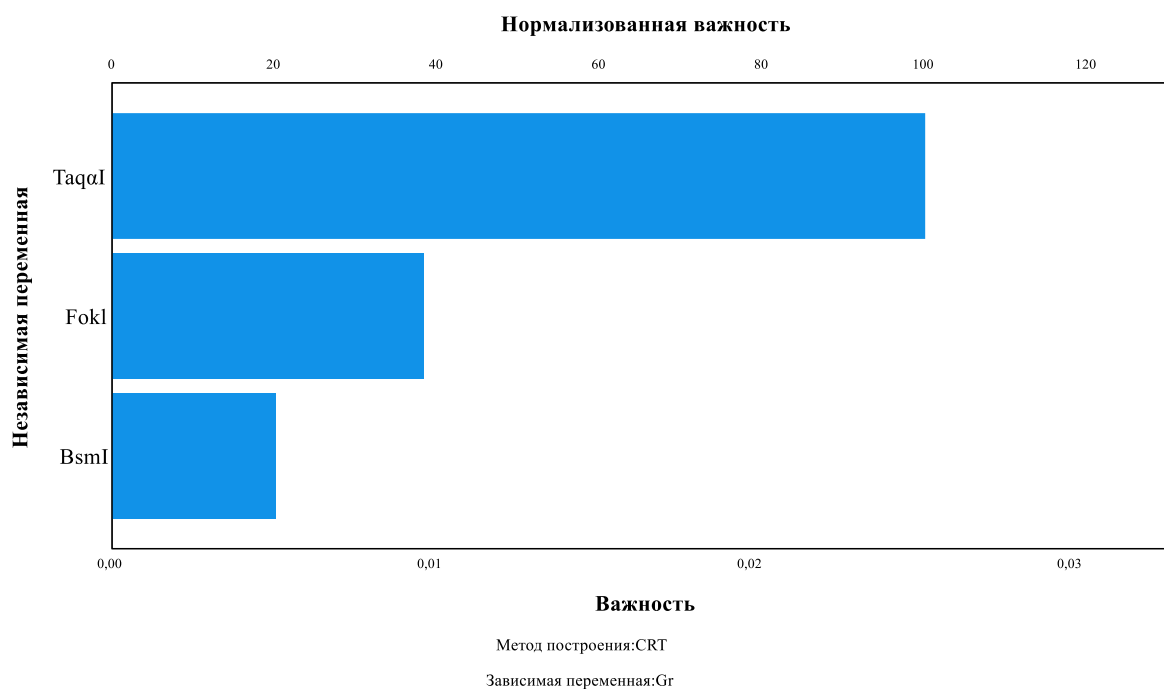
**Рисунок К2** - Нормализованная важность для групп Гр2 и Гр4

Таблица К2 - Результаты анализа таблицы сопряженности для групп Гр2 и Гр4

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,444
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,237
Относительный риск (RR)	1,877
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,346
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	0,953
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	3,695
Снижение относительного риска (RRR)	0,877
Разность рисков (RD)	0,208
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4,817
Чувствительность (Se)	0,640
Специфичность (Sp)	0,592
Шанс найти фактор риска в основной группе	0,800
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,310
Отношение шансов (OR)	2,578
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,508
Нижняя граница ДИ 95% (CI)	0,952
Верхняя граница ДИ 95% (CI)	6,977

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Таблица К3 - Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	3,562	0,060
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	2,694	0,101
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,08525	$p > 0,05$
<i>Минимальное значение ожидаемого явления – 12,16</i>		

Таблица К4 - Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ	0,219	средняя
Коэффициент сопряжённости Пирсона (C)	0,214	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,303	средняя

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

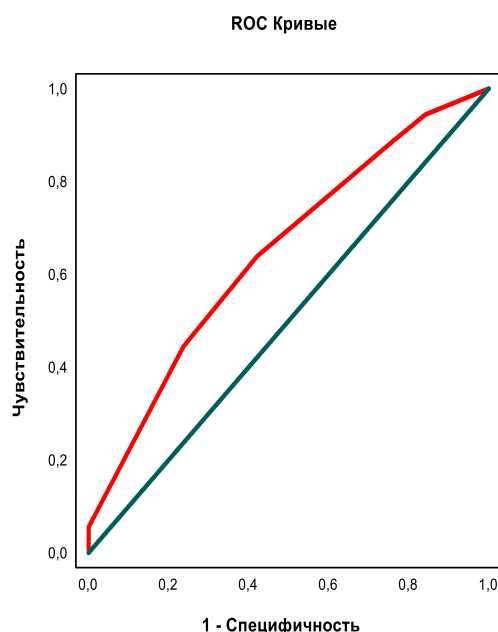
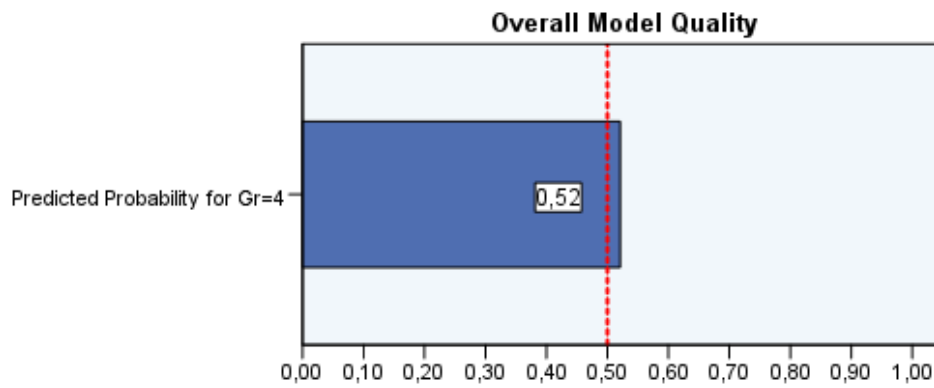


Рисунок И3 - ROC-кривая для групп Гр2 и Гр4

Площадь под ROC-кривой равна 0,646.



**Хорошая модель имеет значение больше 0.5
Значение, меньше 0.5, указывает на то, что
модель ничем не лучше, чем случайное
предсказание**

Рисунок К4 - Оценка общего качества модели для переменных при анализе площади под ROC-кривой

Нижняя граница доверительного интервала для AUC ROC равна 0,52.