

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Ду Цзинь**

**Обеспеченность витамином D и варианты *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* гена рецептора  
витамина D у больных ишемической болезнью сердца различного возраста**

3.1.20. Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Беркович Ольга Александровна,  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности ишемической болезни сердца у больных различного возраста.....	16
1.2 Метаболизм витамина D.....	21
1.3 Витамин D и риск сердечно-сосудистых заболеваний.....	24
1.4 Дефицит витамина D и риск ишемической болезни сердца.....	27
1.5 <i>TaqI</i> , <i>BsmI</i> и <i>ApaI</i> варианты гена рецептора витамина D, ассоциация с ишемической болезнью сердца и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.....	32
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Исследовательская база.....	39
2.2 Характеристика обследованных больных.....	40
2.2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	41
2.3 Лабораторно-биохимические методы обследования.....	49
2.3.1 Определение показателей липидного спектра сыворотки крови....	49
2.3.2 Определение содержания глюкозы сыворотки крови.....	49
2.3.3 Определение содержания 25(ОН)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.....	50
2.4 Молекулярно-генетические методы обследования.....	50
2.4.1 Протокол выделения ДНК.....	51
2.4.2 Проведение полимеразной цепной реакции.....	52
2.5 Инструментальные методы обследования. Коронарография.....	54
2.6 Методы статистической обработки полученных результатов.....	54

Глава 3 ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ 25(ОН)D БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА.....	55
3.1 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца.....	55
3.1.1 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения различного возраста.....	57
3.1.2 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения с наличием или отсутствием традиционных факторов риска ишемической болезни сердца.....	60
3.2 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и особенности клинического течения заболевания.....	63
3.3 Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с разной обеспеченностью 25(ОН)D.....	68
Глава 4 <i>TaqI</i> , <i>BsmI</i> и <i>ApaI</i> ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ 25(ОН)D И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	71
4.1 <i>TaqI</i> (rs731236) вариант гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца.....	71
4.2 <i>BsmI</i> (rs1544410) вариант гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца.....	74
4.2.1 Распределение генотипов и встречаемость аллелей <i>BsmI</i> (rs1544410) варианта гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.....	74
4.2.2 Распределение <i>BB</i> , <i>Bb</i> , <i>bb</i> генотипов и встречаемость аллелей <i>BsmI</i> варианта гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца, имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	78

4.3 <i>ApaI</i> (rs7975232) вариант гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца.....	82
4.3.1 Распределение генотипов и встречаемость аллелей <i>ApaI</i> (rs7975232) варианта гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.....	82
4.3.2 Распределение AA, Aa, aa генотипов и встречаемость аллелей A и a гена рецептора витамина D ( <i>ApaI</i> (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца, имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	85
4.4 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих <i>TT, Tt, tt, BB, Bb, bb,</i> <i>AA, Aa, aa</i> генотипы гена гена рецептора витамина D ( <i>TaqI, BsmI, ApaI</i> вариант).....	90
4.4.1 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих <i>TT, Tt, tt</i> генотипы гена рецептора витамина D ( <i>TaqI</i> (rs731236) вариант).....	90
4.4.2 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих <i>BB, Bb,</i> <i>bb</i> генотипы, <i>B</i> и <i>b</i> аллели гена рецептора витамина D ( <i>BsmI</i> (rs1544410) вариант).....	91
4.4.3 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих <i>AA, Aa, aa</i> генотипы, <i>A</i> и <i>a</i> аллели гена рецептора витамина D ( <i>ApaI</i> (rs7975232) вариант).....	94
4.5 Обеспеченность 25(OH)D и <i>TaqI, BsmI</i> и <i>ApaI</i> варианты гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца различного возраста и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.....	97

Глава 5 ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ <i>TT, Tt, tt, BB, Bb, bb,</i> <i>AA, Aa, aa</i> ГЕНОТИПЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D ( <i>TaqI, BsmI, ApaI</i> ВАРИАНТ).....	105
5.1 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца различного возраста.....	105
5.2 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца, имеющих <i>TT, Tt, tt, BB,</i> <i>Bb, bb, AA, Aa, aa</i> генотипы гена рецептора витамина D ( <i>TaqI (rs731236),</i> <i>BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232)</i> варианты).....	109
Глава 6 ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).....	113
6.1 Характеристика больных ишемической болезнью сердца, вошедших в группу проспективного исследования, и встречаемость комбинированной конечной точки.....	113
6.2 Обеспеченность 25(ОН)D и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	117
6.3 Факторы риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца.....	119
6.4 Факторы риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных с дебютом заболевания в различном возрасте.....	123
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	148
ВЫВОДЫ.....	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи в диагностике, лечение и профилактике заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ), а также смертность от этих заболеваний остаются высокими, в том числе и среди людей молодого возраста. Так заболеваемость ИБС за 2020 год составила 7 489 тысяч случаев, смертность от ИБС – 938,5 тысяч и от ИМ – 508,7 тысяч [4].

У больных ИБС, молодого возраста помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Для уточнения риска ИБС создаются шкалы генетического риска. Большинство авторов сообщают об улучшении прогностической силы при добавлении шкалы генетического риска к существующим калькуляторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [18], однако некоторые авторы не подтвердили (частично или полностью) связь между шкалами генетического риска и ССЗ [145].

Течение ИБС у больных молодого возраста имеет свои особенности. Так первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром [48, 122]. Считается, что в целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. При этом существуют гендерные различия в исходах ИБС у больных молодого возраста, причина которых не выяснена [6]. Установлено, что у молодых пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования периоперационная смертность низкая, с хорошей долгосрочной выживаемостью и низкими показателями повторной реваскуляризации [53].

Вместе с тем, А. Hassan et al. (2018), наблюдая за пациентами, перенесшими коронарографию по поводу ИБС в возрасте до 35 лет установили, что вероятность повторных коронарных событий у этих пациентов высока, особенно у больных

имеющих традиционные факторы риска, и в первую очередь это касается такого фактора, как дислипидемия [44].

Jiayin Sun et al. (2021) доказали, что среди всех традиционных факторов риска ИБС, только высокий уровень ХСЛПНП и сочетание гипергомоцистеинемии и курения независимо связаны с тяжестью ИБС у молодых пациентов в возрасте  $\leq 35$  лет [51, 85].

A. Gopalakrishnan et al. (2020) установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, большая часть больных курила, у 88,3% больных была выявлена дислипидемия, 41% пациентов не соблюдали режим приема лекарств [48].

Если рассматривать этническую принадлежность, выходцы из Южной Азии, индийцы, более уязвимы к ИБС в молодой возрастной группе с распространенностью от 5% до 10% [119]. Возможно, это связано с высокой встречаемостью среди них таких факторов риска как курение, абдоминальное ожирение, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов [132].

Доказано, что наличие кальция в коронарных артериях у молодых людей может использоваться в качестве эффективного скринингового маркера риска ИБС [48, 54, 79, 92]. Вместе с тем, использовать этот метод как скрининговый для расчета риска ИБС экономически не выгодно, что также подтверждает необходимость поиска новых маркеров риска ИБС, в том числе молекулярно-генетических.

Все больше данных, полученных в последние годы, свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском ССЗ [16, 199]. Установлено, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, артериального давления (АД) [99]. Уровень витамина D в крови находится под определенным генетическим контролем. Первая группа генов регуляторов отвечает за метаболизм витамина D, под контролем других генов находится работа рецепторного аппарата,

от которого зависит реализация биологических эффектов 1,25 ОН D. Ген рецептора витамина D (*VDR*) обеспечивает связь рецептора витамина D, находящегося в ядре клеток органов мишеней с кальцитриолом. Образующийся гормон-рецепторный комплекс активирует другие витамин D – контролируемые гены, контролируя, таким образом, метаболизм кальция и фосфора. Одной из возможных причин изменения функции белка *VDR* могут быть различные варианты гена *VDR* [74].

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС противоречивы [175, 205]. Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [154], что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

В связи с этим, представляется актуальным изучение особенностей клинического течения ИБС у больных различного возраста, имеющих разную обеспеченность витамином D и различные генотипы вариантов гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты).

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно данным системы поиска источников литературы Pubmed опубликовано 38 316 полнотекстовых статьи и резюме, посвященных исследованию роли дефицита 25(ОН)D в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, из них 11 201 опубликованы в 2018-2023 гг. Изучению *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* вариантов гена *VDR* у больных ишемической болезнью сердца посвящено 48 полнотекстовых статей и резюме, из них 14 опубликованы в 2018-2023 гг.

В настоящее время существуют противоречивые данные о патогенетической роли дефицита 25(ОН)D и изучаемых вариантов гена *VDR* в развитии сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений у больных различного возраста, что требует проведения дальнейших исследований.



## Цель исследования

Определить обеспеченность витамином D и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста, имеющих разные генотипы *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* вариантов гена рецептора витамина D.

## Задачи исследования

1. Установить встречаемость и особенности течения ишемической болезни сердца у людей молодого возраста.
2. Определить обеспеченность витамином D больных ишемической болезнью сердца различного возраста и в группах сравнения, сопоставимого возраста, без ишемической болезни сердца.
3. Изучить распределение *AA*, *Aa*, *aa*, *BB*, *Bb*, *bb* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипов гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты) у больных ишемической болезнью сердца различного возраста и в группах сравнения, сопоставимого возраста, без ишемической болезни сердца.
4. Выявить особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста, имеющих *AA*, *Aa*, *aa*, *BB*, *Bb*, *bb* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты).
5. Сопоставить тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *AA*, *Aa*, *aa*, *BB*, *Bb*, *bb* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты) и разную обеспеченность витамином D.
6. На основании проспективного наблюдения установить молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста.

## Научная новизна исследования

Доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. Установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста: для

больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Одно- и двух-сосудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше, чем для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше.

- Впервые установлено распределение генотипов и встречаемость аллелей *ApaI* (rs7975232) и *BsmI* (rs1544410) вариантов гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца, с дебютом заболевания в различном возрасте, жителей Санкт-Петербурга.
- Установлено, что наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, особенно у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (вариант *ApaI* (rs7975232)) гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда.
- Выявлено, что наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови характерны для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, для больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий.
- Доказано, что наличие *AA* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *BB* генотипов (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца.
- Впервые установлено пороговое значение уровня 25(ОН)D –  $\leq 19,4$  нг/мл, при котором у больных ишемической болезнью сердца в 4,5 раза возрастает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

## Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании установлено, что доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. Общеизвестные факторы риска ИБС и ИМ становятся все более распространенными среди лиц молодого возраста. Риск ИБС определяется не только конкретными факторами риска (курение, возраст, артериальная гипертензия), но и количеством факторов риска. Установлено, что при наличии 4 и более факторов риска, риск ИБС в 2,7 раза больше, чем при наличии меньшего количества факторов риска.

В проведенном исследовании, установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста. Для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, риск неблагоприятного течения ИБС у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше в 2,21 раза выше, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте. Начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Одно- и двух-сосудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше, чем для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, для пациентов имеющих 3 и менее фактора риска.

Установлено, что для больных ишемической болезнью сердца характерно низкое содержание 25(OH)D сыворотки крови, наиболее низкие значения 25(OH)D сыворотки крови выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(OH)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий, и также является фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Установлено пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови при котором значительно увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При уровне  $25(\text{OH})\text{D} \leq 19,4$  нг/мл риск достижения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза.

Установлены генетические факторы, увеличивающие риск ишемической болезни сердца. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда и с повышением риска дефицита  $25(\text{OH})\text{D}$ .

### **Методология и методы исследования**

Комплекс использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования больных в кардиологии. Методы статистической обработки данных, примененные в работе, отвечают поставленной цели и задачам.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для больных ишемической болезнью сердца, особенно с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, перенесших несколько инфарктов миокарда, характерна низкая обеспеченность  $25(\text{OH})\text{D}$ . Выраженный дефицит  $25(\text{OH})\text{D}$  ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий.
2. Факторами, ухудшающими прогноз ишемической болезни сердца, являются: курение, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарного русла, дебют ИБС в молодом возрасте, низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  сыворотки крови. При уровне  $25(\text{OH})\text{D} \leq 19,4$  нг/мл риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца увеличивается в 4,5 раза.

3. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска дефицита 25(OH)D и ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. Наличие *AA* генотипа (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *BB* генотипа (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Высокая достоверность результатов и обоснованность выводов исследования обеспечены использованием в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам; использованием сертифицированных реактивов и оборудования; тщательным планированием дизайна исследования; использованием методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; непротиворечивостью полученных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях: LXXXIII ежегодная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022» (Санкт-Петербург, 19.04.2022 г.); IX Научно-практическая международная конференция: «Современные биотехнологии для науки и практики» (Санкт-Петербург, 28.04.2022 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум 2022» (Санкт-Петербург, 20.05.2022 г.); 90th Congress EAS 2022 (Милан, Италия, 22.05.2022 г.); V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 27.05.2022 г.); Ежегодная

Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» (Москва, 08.06.2022 г.); Образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 23.06.2022 г.); VI Российском конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 17.07.2022 г.); Российский национальный конгресс кардиологов 2022 года (Казань, 01.10.2022 г.); IX Международный Молодежный Медицинский Конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2022» (Санкт-Петербург, 07.12.2022 г.).

Опубликованы тезисы в сборнике образовательного форума «Российские дни сердца» в 2018 году, в сборнике тезисов IX научно-практической международной конференции: «Современные биотехнологии для науки и практики», посвященной Международному дню ДНК в 2022 году, 3 печатные работы в журналах из перечня рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Самостоятельно проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, сформирована база данных, проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, а также анализ результатов молекулярно-генетических исследований. Молекулярно-генетическая часть исследования выполнена совместно с сотрудниками отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (руководитель отдела д.б.н. Пчелина Софья Николаевна). Автором выполнены статистический анализ, научное обоснование, обобщение полученных результатов, представленных во всех разделах диссертационной работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 3 работы в журналах, входящих «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук», утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 54 таблицы и 20 рисунков. Указатель литературы включает 223 источника, в том числе 205 зарубежных авторов.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности ишемической болезни сердца у больных различного возраста

У больных молодого возраста с ИБС, помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Молекулярно-генетическая диагностика используется для обнаружения моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как семейная гиперхолестеринемия. Для уточнения риска развития ИБС у больных без симптомов заболевания осуществляются попытки учета совокупности однонуклеотидных полиморфизмов, объединенных в шкалы генетического риска.

Установлено, что у больных молодого возраста первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром (ОКС), чаще обнаруживают неизмененные или малоизмененные коронарные артерии и однососудистые поражения. В целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. При этом существуют гендерные различия в исходах ИБС у больных молодого возраста, причина которых не выяснена [6]. Установлено, что у молодых пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования периоперационная смертность низкая, с хорошей долгосрочной выживаемостью и низкими показателями повторной реваскуляризации [53]. Вместе с тем, A. Hassan et al. (2018), наблюдая за пациентами, перенесшими коронарографию по поводу ИБС в возрасте до 35 лет, установили, что вероятность повторных коронарных событий у этих пациентов высока, особенно у больных имеющих традиционные факторы риска, и в первую очередь это касается такого фактора, как дислипидемия [44]. Более того, A.K. Pillay и D.P. Naidoo (2018) основываясь на результатах



10-летнего ретроспективного наблюдения за пациентами с доказанной ИБС в возрасте до 35 лет, установили, что заболевание чаще всего дебютировало с клиники ОКС, а при коронарографии чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий [122].

J. Sun et al. (2021) доказали, что среди всех традиционных факторов риска ИБС, только высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и сочетание гипергомоцистеинемии и курения независимо связаны с тяжестью ИБС у молодых пациентов в возрасте  $\leq 35$  лет [51]. A. Gopalakrishnan et al. (2020), обследовав пациентов с ИБС в возрасте до 30 лет, установили, что среди больных преобладали мужчины (91,8%), 63,5% больных были курильщиками и 88,3% страдали дислипидемией. Острый инфаркт миокарда (ИМ) был наиболее частым проявлением заболевания. 41% пациентов не соблюдали режим приема лекарств. Контроль факторов риска был неадекватным в отношении прекращения курения, алкоголизма, физической активности и соблюдения диеты. Предикторами долгосрочной смертности у больных молодого возраста были многососудистая ИБС и снижение фракции выброса (ФВ). Общая смертность составила 30% в течение 10 лет и 48% в течение 20 лет [48].

Если рассматривать этническую принадлежность, латиноамериканцы, выходцы из Южной Азии, индийцы более уязвимы к ИБС в молодой возрастной группе с распространенностью от 5% до 10% [33, 41, 119, 122, 152]. Возможно, это связано с высокой встречаемостью среди них таких факторов риска как курение, абдоминальное ожирение, низкий уровень ЛПВП и высокий уровень триглицеридов.

M. Saad et al. (2018) в своем обзоре убедительно доказали, что наличие кальция в коронарных артериях у молодых людей может использоваться в качестве эффективного скринингового маркера риска ИБС [54].

Большой интерес представляют результаты исследования CARDIA. Это исследование началось в 1985-1986 годах, в нем приняли участие 5 115 чернокожих и белых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 30 лет жителей США. A. Naq и M.D. Miedema (2022), на основании анализа данных, полученных

в регистре CARDIA, установили, что наличие кальция в коронарных артериях у молодых людей может быть предиктором не только ИБС, но и ассоциируется с большей вероятностью летальных исходов от сердечно-сосудистых событий [79]. Подобные результаты были получены и в работе A. Javaid et al. (2021) [92]. Вместе с тем, использовать этот метод как скрининговый для расчета риска ИБС экономически не выгодно, что также подтверждает необходимость поиска новых маркеров риска, в том числе молекулярно-генетических. В результате длительного проспективного наблюдения (регистр CARDIA, срок наблюдения 12,5 лет) было установлено, что высокий уровень ХСЛПНП в возрасте до 40 лет ассоциируется с повышенным риском ИБС после 40 лет, независимо от приема статинов. Модификация образа жизни в возрасте от 18 до 30 лет значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий в молодом и среднем возрасте [159].

Что, касается людей пожилого и старческого возраста, то сам возраст является не модифицируемым фактором риска ИБС у этой возрастной категории людей. Так, пожизненный риск развития ИБС у мужчин и женщин после 40 лет составляет 49% и 32% соответственно [37]. У людей пожилого и старческого возраста, значительно чаще, чем среди людей молодого возраста встречаются модифицируемые факторы риска ИБС, которые оказывают влияние и на течение самой ИБС [5]. Вероятность генетических факторов, как факторов риска ИБС у людей пожилого и старческого возраста мала [18]. Доказано, что риск ИБС в возрасте 50-60 лет возрастает. По данным обзора G. Danaei et al. (2009) в котором сравнивались двенадцать модифицируемых факторов риска, гипертония и курение были причиной наибольшего числа смертей [165]. Еще в Framingham исследовании было убедительно доказано, что повышение систолического АД на 20 мм рт. ст. и диастолического на 10 мм рт. ст. является фактором риска сердечно-сосудистых событий [95]. Снижение же систолического и диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. и 5 мм рт. ст. соответственно приводит к значительному снижению абсолютного риска событий, связанных с ИБС [95].

Гиперлипидемия считается вторым наиболее распространенным фактором риска ИБС. По данным Всемирной организации здравоохранения, повышенный уровень холестерина стал причиной примерно 2,6 миллиона смертей [82]. Уже в 1994 году было доказано, что снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 10% приводит к снижению риска ИБС на 50%, 40%, 30% и 20% в возрасте 20, 50, 60 и 70 лет соответственно [100]. Лечение статинами умеренной интенсивности приводит к снижению абсолютного риска ИБС на 2,7%, а лечение статинами высокой интенсивности приводит к снижению абсолютного риска на 4,1% [120]. Установлено, что прием статинов сохраняет 1 жизнь на 28 пожилых лиц и стариков с ИБС, леченных препаратами в течение пяти лет, а также снижает частоту нефатальных инфарктов миокарда на 26%, а инсультов – на 25% [151]. Статины могут снизить смертность почти на треть в течение первого года лечения пациентов старше 80 лет после инфаркта миокарда [40].

Следующим модифицируемым фактором риска, который чаще встречается среди людей пожилого возраста, является сахарный диабет (СД). Частота ССЗ заболеваний в 2,5 раза выше у мужчин и в 2,4 раза выше у женщин больных СД, чем у людей без СД [82]. Мета-анализ 2017 года показал, что у пациентов с диабетом с гликированным гемоглобином ( $Hb_{A1c}$ )  $>7,0$  вероятность сердечно-сосудистой смертности была на 85% выше, чем у пациентов с  $Hb_{A1c} <7,0\%$ . Также было выявлено, что у пациентов без СД с  $Hb_{A1c} >6,0\%$  вероятность сердечно-сосудистой смертности была на 50% выше, чем у пациентов с  $Hb_{A1c} <5,0\%$  [75]. Мета-анализ 12 исследований сердечно-сосудистых исходов, проведенный в 2019 году, показал, что снижение уровня  $Hb_{A1c}$  на 0,5% приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на 20% (95% ДИ 4-33%) [42].

Ожирение является независимым фактором риска ИБС, а также увеличивает риск развития других факторов риска ИБС, включая гипертонию, гиперлипидемию и СД [23]. Показано, что у пациентов с ожирением в два раза выше вероятность развития ИБС (коэффициент риска 2,00, 95% ДИ 1,67-2,40) после поправки на демографические данные, курение, физическую активность и употребление алкоголя [116]. Доказано, что ожирение связано с более тяжелым

атеросклеротическим поражением коронарных артерий [115]. Модификация образа жизни, соблюдение диеты и нормализация массы тела сопровождаются снижением риска ИБС [66, 72].

Что касается курения, то это доказанный фактор риска ИБС у людей различного возраста. Мета-анализ 2015 года показал, что курение приводит к повышению риска ИБС на 51% (21 исследование) у пациентов с СД [138]. Установлено, что курение приводит к двукратному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у нынешних курильщиков и на 37% к увеличению риска у бывших курильщиков среди пациентов старше 60 лет [105].

Также среди людей пожилого возраста, чаще встречается такой фактор риска, как сидячий образ жизни. Исследование, проведенное в 2004 году в 52 странах, представляющих все континенты, и включающее 15 152 больных и 14 820 здоровых людей, выявило популяционный атрибутивный риск инфаркта миокарда в 12,2% при отсутствии физической активности [218].

У людей пожилого возраста чаще, чем у молодых встречается хроническая болезнь почек (ХБП). Некоторые исследователи рассматривают ХБП как независимый фактор риска ИБС. В качестве возможных механизмов сообщалось о провоспалительных медиаторах, окислительном стрессе и снижении продукции оксида азота, приводящих к эндотелиальной дисфункции. Бессимптомные ИМ встречаются чаще, вероятно, из-за более высокой частоты диабетической и уремической невропатии у пациентов с ХБП [38].

Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Анализ 10-летнего австралийского исследования больных шестью хроническими болезнями показал, что среди пациентов с ССЗ 60% имели артрит, 20% – СД, 10% – бронхиальную астму или психические проблемы [129]. Коморбидность увеличивает тяжесть ИБС, частоту госпитализаций, ухудшает прогноз.

## 1.2 Метаболизм витамина D

Витамин D является стероидом, обладающим гормональной активностью. Холекальциферол, эргокальциферол, дигидротахистерол и люмистерол представляют собой функционально низкоактивные формы витамина D, в то время как кальцитриол является активной формой витамина D [67, 168]. Известно, что главный источник витамина D – это его эндогенный синтез дермальным слоем кожи посредством неферментативного превращения предшественника 7-дегидрохолестерола в холекальциферол под воздействием коротковолнового ультрафиолетового спектра солнечных лучей с длиной волны 290-315 нм. Затем холекальциферол поступает в системный кровоток [50].

Вклад экзогенного обеспечения витамином D из пищи и биологически активных добавок составляет 20-30%. С пищей в организм поступает предшественник активной формы витамина D эргокальциферол, из пищеварительного тракта всасываясь в лимфатическую и кровеносную системы [184, 189]. Однако холекальциферол не является биологически активным; таким образом, витамин D гидроксилируется в клетках печени с образованием 25(OH)D с последующим 1 $\alpha$ -гидроксилированием [198]. Активная гормональная форма вырабатывается на этом последнем этапе 1 $\alpha$ -гидроксилирования в основном в почках и в других внепочечных органах, в результате чего образуется соединение, названное 1,25(OH) $_2$ D $_3$ .

Кроме проксимальных канальцев почек, второй этап гидроксилирования также в меньшем объеме осуществляется и экстраренально в клетках иммунной системы, в частности, в моноцитах, в костной ткани, в коже и плаценте [43, 93].

Образование 25(OH)D зависит от функционального состояния печени и может снижаться у больных с печеночной недостаточностью. Витамин D-связывающий глобулин, альбумины и липопротеины осуществляют внеклеточный транспорт различных форм витамина D, и поэтому снижение их концентрации, вызванное различными заболеваниями, может приводить

к ухудшению обеспеченности витамином D [134, 191]. 25(OH)D частично депонируется в мышечной и жировой ткани, в связи, с чем ожирение может сопровождаться снижением уровня циркулирующего в кровотоке витамина D из-за увеличения объема его депо [163, 180, 181].

Фермент 24-гидроксилаза (CYP24) катализирует превращение 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в кальцитроевую кислоту, которая является биологически неактивной и экскретируется с желчью, что завершает метаболизм витамина D [223].

Синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> регулируется как экзогенными, так и эндогенными факторами. Главным экзогенным фактором, предрасполагающим к развитию дефицита витамина D является недостаток солнечной инсоляции, что особенно характерно для жителей северных регионов, в том числе Северо-Западного региона Российской Федерации [1, 9, 11, 12].

Наиболее значимым стимулятором гидроксилирования 25(OH)D<sub>3</sub> в почках является паратгормон, который, в свою очередь, регулируется по механизму обратной связи концентрацией 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, а также уровнем кальция и фосфора крови. Кроме этого, в меньшей степени, синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> стимулируется целым рядом гормонов: соматотропным гормоном, кальцитонином, пролактином, эстрогенами и андрогенами [61, 97].

Синтез витамина D ингибируется приемом таких лекарственных препаратов, как противосудорожные средства, глюкокортикоиды и синтетические аналоги кальцитриола, а также эндогенными кортикостероидами, фактором роста фибробласов (FGF23), а также существенно уменьшается у больных хронической почечной недостаточностью [39, 90, 188].

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> активирует свой рецептор (VDR). VDR необходим для осуществления функций своего лиганда – витамина D, являясь важным регулятором патогенетического пути витамина D, поскольку VDR вовлечен в конверсию сывороточного 25(OH)D<sub>3</sub> в активный 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [183]. Кроме этого, VDR активирует 25-гидроксилазу печени, тем самым способствуя синтезу 25(OH)D<sub>3</sub> из биологически активных предшественников [135]. Таким образом,

нормальная функциональная активность VDR необходима не только для осуществления функций витамина D, как лиганда, но и для поддержания его концентрации в крови.

Установлено, что VDR состоит из 427 аминокислот и имеет два основных функционально значимых домена: N – концевой домен, при помощи которого ядерный рецептор присоединяется к ДНК, и С-концевой домен, необходимый для соединения с лигандом, то есть с витамином D [113].

VDR принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов – транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию большого количества генов, 3-5% генома человека. Ядерные рецепторы после связывания с лигандами активируются и соединяются в ядре клетки с участками ДНК, локализованными в промоторном регионе таргентных генов [59].

Активация VDR происходит в несколько этапов. VDR образует гетеродимер с рецептором ретиноида X (RXR), в то время как  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  взаимодействует с ним как лиганд, образуя комплекс  $25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ . При связывании лиганда в трехмерной структуре VDR возникают конформационные изменения, необходимые для соединения VDR с моторными белками, осуществляющими транслокацию VDR из цитоплазмы к ядру вдоль микротубул [34]. После этого лиганд-связанный комплекс VDR связывается с последовательностью или последовательностями, называемыми элементами ответа VDR (VDRE), в области промотора генов-мишеней и действует как фактор транскрипции, способствующий экспрессии генов. Точный механизм протективного влияния комплекса лиганд/VDR на сердечно-сосудистые заболевания неясен.

М. Makishima et al. в 2002 году установили, что вторичные желчные кислоты, в том числе литохолевая кислота и ее производные, имеют свойства агонистов рецептора витамина D. Связываясь с лигандом, молекулы VDR не подвергаются протеосомной деградации [203].

VDR в человеческом организме выявлен более чем в 40 тканях: гладкомышечные клетки сосудов [58], эндотелиоциты [86], клетки иммунной системы, почки, кишечник, кости, паращитовидные железы. Повсеместное

распространение VDR отражает его плейотропную биологическую активность. Лишь клетки Пуркинье головного мозга, гладкомышечные клетки матки и эритроциты не имеют VDR [65].

### **1.3 Витамин D и риск сердечно-сосудистых заболеваний**

Связь низкого уровня витамина D в крови с риском развития ССЗ была обнаружена еще в 1975 г. в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring) [161]. В дальнейшем, при анализе более 13 000 взрослых в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (NHANES III) в США была выявлена повышенная распространенность традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с гиповитаминозом D [130]. Более того, T.J. Wang et al. еще в 2008 году установили, что пациенты с низким уровнем циркулирующего витамина D имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты получавшие достаточное количество витамина D [186]. В настоящее время доказано, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, АД [99].

Известно, что одним из механизмов развития дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии является активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). Лица с низким уровнем 25(OH)D имеют повышенную активацию РААС [172, 173, 177, 221]. Кроме того, небольшое открытое и неконтролируемое исследование пациентов с ожирением и дефицитом витамина D показало, что лечение эргокальциферолом снижает активность почечной РААС и АД [215]. Таким образом, активация РААС может быть механизмом, связывающим витамин D с возникновением артериальной гипертензии (АГ). В ряде работ было установлено, что витамин D участвует в регуляции сосудистого тонуса и путем влияния на уровень эндотелиальной синтазы оксида



азота (eNOS) [177]. Лечение спонтанно гипертензивных крыс 1,25(OH)<sub>2</sub>D приводило к снижению уровней активных форм кислорода и экспрессии мРНК циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и белка ЦОГ-1 [47]. Следовательно, другим механизмом, с помощью которого витамин D может модулировать сосудистый тонус, является подавление циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) в эндотелии, тем самым снижая выработку эндотелиальных контрактильных факторов [143].

Сезонные колебания АД, с более низкими значениями летом и более высокими зимой период, тоже могут быть обусловлены сезонными изменениями концентрации витамина D [144]. В различных исследованиях установлена обратная зависимость между уровнями витамина D и АД [123, 149].

S.K. Kunutsor et al. (2013) проведя мета-анализ исследований с участием 283 537 человек (в том числе 55 816 пациентов с АГ) установили, что у людей с высоким уровнем витамина D риск развития гипертонии на 30% ниже, чем у пациентов с недостатком и дефицитом витамина D [98]. Мета-анализ обсервационных исследований, проведенный A. Burgaz et al. (2011) показал, что снижение уровня витамина D на каждые 16 нг/мл было связано с повышением риска АГ на 16% [36]. Однако, у молодых людей с нормальным АД, с дефицитом витамина D диетическая добавка витамина D повышала уровень 25(OH)D, но оказывала незначительное влияние на АД [106, 110, 214]. В исследовании DAYLIGHT, в котором участвовали люди с низким уровнем витамина D, высокие дозы витамина D не влияли на АД, при этом в исследование были включены как пациенты с нормальными цифрами АД, так и больные ГБ [212].

Т.Л. Каронова и соавторы в 2019 году получили данные о том, что дефицит витамина D ассоциирован с отдельными метаболическими нарушениями у женщин репродуктивного возраста. Авторы отметили, что при снижении уровня витамина D ниже 50 нмоль/л в группе женщин отмечается увеличение риска ожирения и атерогенной дислипидемии [12].

Известно, что у пациентов с ожирением чаще выявляется дефицит витамина D в связи с депонированием 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в жировой ткани [185]. Данный эффект отмечается у больных с ожирением независимо от возраста, этнической

принадлежности и географического региона проживания, таким образом, пациентам с ожирением и дефицитом витамина D рекомендовано назначение более высоких его дозировок, чем пациентам с нормальным весом [217]. По результатам метаанализа, проведенного V.I. Fiamenghi et al. в 2021 году, дети и подростки с ожирением имеют повышенный риск дефицита витамина D (20 исследований, 24 600 участников) [70].

Однако нельзя исключить роль самого дефицита витамина D в развитии ожирения. Так, L. Vranić et al. в 2019 году показали, что витамин D, связываясь с VDR жировой ткани, может ускорять метаболические процессы в адипоцитах [216]. Это может быть связано с тем, что витамин D участвует в метаболизме глюкозы, липидов и может регулировать чувствительность тканей к инсулину, поскольку VDR и ферменты, метаболизирующие витамин D, присутствуют в чувствительных к инсулину органах [190]. S. Migliaccio et al. в 2022 году показали, что дефицит витамина D может быть потенциальным фактором риска канцерогенеза у больных с ожирением [185].

Механизмы влияния витамина D на липидный обмен изучены недостаточно. Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина D и ЛПНП, при этом добавки 25(ОН)D благотворно влияли на показатели липидного спектра крови со снижением уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и с повышением уровня ЛПВП [179]. В популяционном исследовании S. Vogt et al. (2016) пришли к выводу, что независимо от абдоминального ожирения достаточная обеспеченность 25(ОН)D связана с более низкими концентрациями ЛПНП и с более высокими значениями ЛПВП [45].

S. Irfan et al. в 2012 году, E. Serpil et al. в 2013 году выявили связь курения, гиперлипидемии и высокого уровня С-реактивного белка (СРБ) с низкой концентрацией витамина D. После проведения многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, уровень систолического АД, курение, показатели липидов и СРБ, уровни витамина D оставались независимо связаны с поражением коронарных сосудов (Gensini шкала). Уровень паратормона в обеих группах был одинаков [25, 158].

Однако F.L. Vélayoudom-Céphise et al. в 2011 году не получили значимых различий по возрасту, уровню систолического АД, уровню ЛПНП, у пациентов как с дефицитом, так и недостаточностью витамина D, хотя индекс массы тела (ИМТ) был выше у пациентов в группе с дефицитом витамина D. Вместе с тем, недостаточность витамина D достоверно связана с повышенным уровнем диастолического АД, ТГ и с пониженным содержанием ЛПВП [194].

A. Vima et al. в 2021 году показали, что как ожирение, так и дефицит витамина D, играют важную роль в патогенезе атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени, при этом, по мнению авторов, ускоренное клеточное старение может быть значимым патогенетическим механизмом, связывающим указанные выше патологические состояния [164].

#### **1.4 Дефицит витамина D и риск ишемической болезни сердца**

Многочисленные исследования пытались выявить взаимосвязь между дефицитом витамина D и ИБС. Результаты этих исследований показывают, что пациенты со сниженной концентрацией витамина D имеют повышенный риск серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события [199]. В обзоре V. Milazzo et al. (2017) дается четкое обоснование связи между витамином D и инфарктом миокарда (ИМ).

Во-первых, VDR были обнаружены в миокарде, а также в сосудистых клетках. Во-вторых, эпидемиологические исследования показали, что частота ИБС, СД, гипертонии и гиповитаминоз D, увеличивается пропорционально удалению от экватора, сердечная смерть и распространенность дефицита витамина D являются самыми высокими во время периодов пониженного воздействия солнечного света (например, зимой). В-третьих, новые данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D играет роль в развитии

различных сердечно-сосудистых факторов риска, в частности гипертонии, метаболического синдрома и СД [176].

J.H. Lee et al. (2011), исследовав распространенность дефицита витамина D среди пациентов, перенесших острый ИМ, обнаружили, что у 75% больных был дефицит витамина D [101]. Подобные результаты были получены и другими исследователями [142, 201]. Более того, установлено, что риск ИБС в 1,7 раза выше, у людей с тяжелым гиповитаминозом (<10 нг/мл), чем у людей с нормальными уровнями витамина D [193].

В настоящее время обсуждается несколько механизмов, объясняющих связь дефицита витамина D с ИБС. К таким механизмам относятся: активация РААС, аномальная регуляция оксида азота, окислительный стресс или воздействие на воспалительные реакции [8, 177]. Описаны системные эффекты витамина D, в том числе противовоспалительное, антитромботическое и антиатеросклеротическое действия, потенциально предотвращающие острые сердечно-сосудистые ишемические события. D.M. Adamczak (2017) в своем обзоре, посвященном роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании ССЗ, основываясь на анализе большого числа исследований, делает вывод о четкой связи дефицита витамина D с основными патогенетическими факторами атеросклероза и его клинических проявлений [22].

Исследования показали, что витамин D защищает сосудистую стенку от повреждений, вызванных воспалением, за счет увеличения экспрессии противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, и за счет снижения экспрессии провоспалительных молекул, например, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-6. Витамин D также участвует в подавлении ферментов, дестабилизирующих атеросклеротическую бляшку, таких как матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9) [46, 121]. Действительно, дефицит витамина D связан с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и кальцификацией сосудов, участвуя тем самым в патогенезе атеросклероза [177].

A.M.S. Afifeh et al. (2021) обследовав 228 пациентов с ОКС установили обратную линейную зависимость между уровнем витамина D и основными

воспалительными и метаболическими маркерами сердечно-сосудистого риска (СРБ, мочевая кислота, гомоцистеин, фибриноген и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2 – ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов). Также у пациентов с дефицитом витамина D выявлялся худший гликемический и липидный профиль [60]. Однако в ряде исследований не было выявлено связи между уровнями витамина D и маркерами воспаления у пациентов с ОКС [108, 109].

В исследовании Coronary Artery Surgery Study Score (CASSS), в которое были включены 351 женщина в постменопаузе, было установлено, что женщины с более тяжелым коронарным атеросклерозом имели значительно более низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови. При этом самый низкий уровень витамина D имели женщины с трехсосудистым поражением коронарного русла, госпитализированные по поводу ОКС. Поэтому эти исследователи предлагают рассматривать низкий уровень витамина D как потенциальный фактор риска ИБС [148]. Н.М. Ismail et al. (2021), обследовав 73 взрослых пациентов с ОКС и 50 человек без ИБС, сопоставимых по возрасту и полу, установили, что низкие уровни 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D являются предикторами ОКС [178]. R. Nepal et al. (2021) установили, что среди больных с ОКС наименьшие уровни витамина D были у больных с СД, гипертонией и дислипидемией [131].

У больных СД с дефицитом 25(ОН)D были более тяжелые поражения коронарных артерий, чем у больных с нормальным уровнем 25(ОН)D [192]. Подобные результаты были получены и в работе Е.А. Dziedzic et al. (2017). Ими были обследованы 337 пациентов с ИБС и СД, перенесших коронарографию. У пациентов без значительных поражений коронарных артерий наблюдался самый высокий уровень 25(ОН)D, значительно выше, чем у пациентов с одно-, двух-, и трех-сосудистым поражением коронарных артерий. Значительно более низкий уровень 25(ОН)D наблюдался у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, чем у больных, госпитализированных по поводу стабильной ИБС. Более низкие уровни 25(ОН)D наблюдались у пациентов с ИМ в анамнезе по сравнению с пациентами без предшествующего ИМ. Самый низкий уровень

витамина D был выявлен у мужчин с ИБС и СД со значительными стенозами трех коронарных артерий, у госпитализированных по поводу ОКС, имеющих в анамнезе перенесенный ИМ и гиперлипидемию [28]. Вероятно, это связано с тем, что VDR экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы, и возможно витамин D индуцирует секрецию инсулина [177]. При терапии витамином D установлено повышение чувствительности к инсулину, опосредованной повышенной выработкой рецепторов инсулина [80]. Связь дефицита 25(ОН)D с тяжестью коронарного атеросклероза выявлена и у больных ИБС без СД [139, 196]. При этом не наблюдалось различий в концентрациях 25(ОН)D у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) [201].

G. Feuchtner et al. (2021), проведя ретроспективное когортное исследование, установили, что у больных ИБС, получавших витамин D, по данным компьютерной коронарной томографии, распространенность нестабильных бляшек была ниже, а плотность бляшек – выше, чем у больных не получавших витамин D [160].

Дефицит витамина D может способствовать усилению воспалительных реакций в эпикардальном жире и сосудистой стенке за счет прямого взаимодействия с ядерным фактором каппа-бета (NFκB) [177]. Более того, P.A. Naesgaard et al. (2015), обследовав пациентов с ОКС, выявили, что при содержании 25(ОН)D <40 нМ (<16 нг/мл) риск смерти выше, чем у пациентов с более высокими уровнями 25(ОН)D, особенно у женщин [133]. Подобные данные приводятся и в работах других исследователей [176, 187, 201], в обзорах D.M. Adamczak (2017) и N. Pérez-Hernández et al. (2016) [22, 121]. K.Khademvatani et al. (2017) установили, что дефицит витамина D был связан с более высокой вероятностью дисфункции левого желудочка у больных, перенесших ОКС [157]. F. Foroughinia и M. Mirjalili (2020) установили, что низкий уровень витамина D может привести к развитию более уязвимых атеросклеротических бляшек и, следовательно, привести к более серьезным сердечно-сосудистым побочным эффектам после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [71].

Хотя В. Veska et al. (2020), обследовав пациентов пожилого возраста, перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ, и имеющих высокий риск коронарных событий, не выявили различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года у пациентов с различной обеспеченностью витамином D [156].

В ряде исследований было показано, что каталитически активная гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) имеется в самой атеросклеротической бляшке, установлена корреляция между активностью ГГТ и показателями нестабильности бляшки, что предполагает прямое участие ГГТ в патофизиологии атеросклероза за счет стимулирования прооксидантных реакций этим ферментом [35, 107, 166]. Также была установлена обратная связь уровня витамина D и ГГТ, взаимосвязь между снижением уровня 25(ОН)D и повышением уровня ГГТ с возрастом, что по мнению исследователей может способствовать высокому сердечно-сосудистому риску у людей пожилого возраста [147].

Изменение функции и объема тромбоцитов также является потенциальным фактором, из-за которого дефицит витамина D может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что средний объем тромбоцитов связан с уровнем концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у пациентов со стабильной ИБС. Так, средний объем тромбоцитов был максимальным у больных с уровнем витамина D менее 10 нг/мл [96].

Таким образом, установлено, что дефицит витамина D может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний из-за его связи с факторами риска, но в последние годы обсуждается вопрос и о возможном прямом воздействии витамина D на сердечно-сосудистую систему [76]. Вместе с тем, вопрос о том, представляет ли дефицит витамина D новый фактор сердечно-сосудистого риска, а также может ли его пероральный прием снизить частоту сердечно-сосудистых событий, остается открытым [124].

### **1.5 *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* варианты гена рецептора витамина D, ассоциация с ишемической болезнью сердца и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий**

В настоящее время существуют два подхода к поиску генов, предрасполагающих к развитию заболеваний с генетической детерминантой, в частности ИБС. В основе первого (ассоциативного) лежат гипотезы о возможной роли того или иного гена в развитии заболевания. Другой подход основан на позиционном картировании локуса и более современный метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies – GWAS). В основе метода GWAS лежит сравнение результатов генотипирования по тысячам полиморфных вариантов генов в когортах больных и контроля (как правило, исследования проводятся на нескольких тысячах образцах индивидуумов).

К настоящему времени в рамках ассоциативного подхода рассмотрено более 300 генов-кандидатов развития ИБС (<http://www.bioguo.org/CADgene>), а также свыше 32 локусов идентифицировано в ходе GWAS исследований. Однако, несмотря на огромное количество работ по данной тематике, выполненных в ведущих лабораториях по всему миру, данные о влиянии тех или иных генов на развитие ИБС в большинстве случаев носят противоречивый характер. Причина этому – этнические различия; плейотропный эффект генов; наличие субклинических фенотипов; неучтённые факторы окружающей среды, оказывающие влияние на фенотипическое проявление генетических особенностей индивида.

В последние годы большое внимание уделяется изучению различных генов системы ядерных рецепторов, к которым относится и ген *VDR* [78, 103, 112]. Клонирование комплементарной ДНК гена *VDR* было выполнено A.R. Baker et al. в 1988 году [49]. Расположение гена *VDR* на хромосоме 12 было установлено с помощью картирования сцепления в 1992 году [170], а несколько позже –



усовершенствованным флуоресцентным методом *situ* гибридизация (FISH) и радиационно-гибридного картирования [162].

Структура гена *VDR* была определена и описана К. Miyamoto et al. в 1997 году. Известно, что ген *VDR* располагается на длинном плече 12q хромосомы и состоит из 11 экзонов, длина которых вместе с промежуточными интронами составляет примерно 75 kb, при этом восемь экзонов (экзоны 2-9) кодируют структурную часть продукта гена *VDR* [32, 153].

Белковый продукт содержит 427 аминокислот. К 2017 году было описано более 470 однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR*, которые могут быть связаны с риском и тяжестью ИБС [52]. К 2022 году описано уже 900 аллельных вариантов данного гена [171].

Установлено, что варианты гена *VDR* *ApaI* (rs797532 rIntron 8 (chr12:47845054) 5'-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA-3'

5'-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC-3' *ApaI* A (A): 745 bp C (a): 528 bp, 217 bp) и *BsmI* (rs1544410 Intron 8 (chr12:47846052), 5'-CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA-3'

5'-AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAGGG-3'; *BsmI* G (b): 646 bp, 175 bp A (B): 821 bp; [150] локализуются в интроне между 7 и 8 экзонами гена *VDR* и представляют собой однонуклеотидные замены *A* на *C* и *C* на *A*, соответственно, которые в литературе чаще обозначаются как *A* на *a* (*A* на *C*) и *b* на *B* (*C* на *A*). Эти варианты гена могут оказывать влияние на стабильность мРНК и, как следствие, на экспрессию гена *VDR*.

Вариант *TaqI* гена *VDR* (rs731236 Exon 9 (chr12:47844974) 5'-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA-3'

5'-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC-3' *TaqI* T (T): 494 bp, 251 bp C (t): 293 bp, 251 bp, 201 bp), заключающийся в замене нуклеотида *A* на *G* (чаще обозначается как *T* (*A*) или *t* (*G*)) располагается в 9 экзоне гена *VDR* [74, 150, 153].

Схема гена *VDR* и известные варианты данного гена представлены на рисунке 1. Предполагается, что эти три варианта гена *BsmI*, *ApaI*, and *TaqI* не приводят к каким-либо структурным последствиям для белка *VDR*.

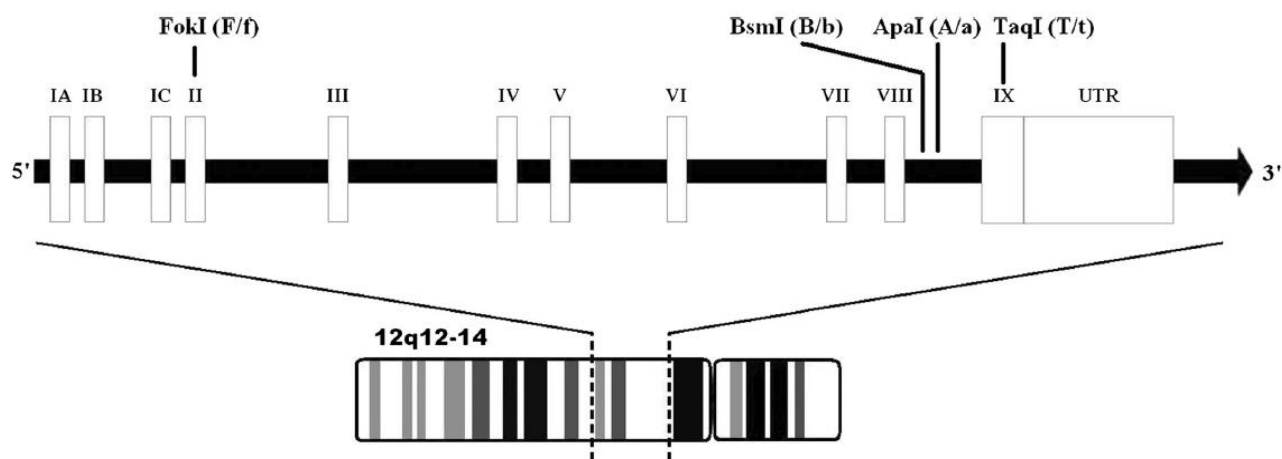


Рисунок 1 – Полиморфные сайты гена рецептора витамина D  
(адаптировано из Gussago C. et al., 2016) [89]

Результаты исследований связи различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС достаточно противоречивы [154, 175].

S. Alizadeh et al. (2017), проанализировав результаты девяти исследований (5 259 случаев и 1 981 контроля), не обнаружили значимых ассоциаций между *ApaI*, *FokI*, *TaqI* и *BsmI* вариантами гена *VDR* и риском ИБС [52]. M. Fronczek et al. (2020) генотипировали 845 субъектов в когорте, состоящей из 386 здоровых добровольцев (в возрасте от 18 до 35 лет) с документально подтвержденной ИБС у их ближайших родственников (первой степени родства), развившейся в молодом возрасте (моложе 55 лет у мужчин и моложе 65 лет у женщин), и 459 здоровых добровольцев без семейного анамнеза ранней ИБС. Исследователи не обнаружили связи между *TaqI* и *ApaI* вариантами гена *VDR* и риском развития ИБС в молодом возрасте [175]. Вместе с тем, D.A.F. Ferrarezi et al. (2013), обследовав 3 850 больных СД 2 типа, установили связь между аллелем *A* *BsmI* варианта гена *VDR* ( $p=0,002$ ), аллелем *C(t)* *TaqI* варианта гена *VDR* ( $p=0,04$ ) и случаями ИБС. Гаплотип *AAC* (*AAt*) (*BsmI/ApaI/TaqI*) был в значительной степени связан с повышенной распространенностью ИБС по сравнению с гаплотипом *GCT* (OR: 1,12, 95% ДИ: 1,02-1,28;  $p=0,04$ ) [24].

S. Lu et al. в 2016 году провели метаанализ в который были включены семь исследований (2 306 пациентов с ИБС и 4 151 человек без ИБС). Ими было установлено, что наличие аллеля *t* и *tt* генотипа (*TaqI* вариант) гена *VDR* ассоциируется с повышенным риском ИБС. Что касается *BsmI* варианта гена *VDR*, то носительство *BB* генотипа и аллеля *B*, ассоциировалось с увеличением риска ИБС, но только у европейцев. Согласно полученным ими данным полиморфизм *ApaI* был связан со снижением риска ИБС в гетерозиготной модели (*CA* и *AA*: OR=0,80, 95% ДИ=0,66-0,98, Ph=0,31) только у больных СД 2 типа [155].

Исследования показали, что распределения аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [154]. По данным мета-анализа (2021), в который было включено 14 статей, содержащих 20 398 больных ИБС и 9371 человек группы сравнения, было установлено, что вариант *ApaI* гена *VDR* может увеличивать риск ИБС, прежде всего среди азиатского населения [154]. Согласно этому анализу, *ApaI* вариант гена *VDR*, можно рассматривать как генетический фактор риска ИБС, особенно у азиатского населения. J.M. Zmuda et al. (2000) установили, что аллель *B* *BsmI* варианта гена *VDR* реже встречается среди азиатов, чем у европейцев и африканцев. Это может быть обусловлено и факторами окружающей среды, поскольку азиаты подвержены солнечному свету в большей степени, чем европейцы [219].

Вместе с тем, S. Alizadeh et al. (2017) на основании мета-анализа, включившего девять исследований (в общей сложности 5 259 больных ИБС и 1 981 человек группы сравнения), не обнаружили значимых ассоциаций между *ApaI*, *TaqI* и *BsmI* вариантами гена *VDR* и риском ИБС в любой из генетических моделей. Более того, анализ подгрупп по этническому признаку, не выявил существенной связи между любым из исследованных вариантов гена *VDR* и риском ИБС у европейцев и выходцев из Восточной Азии [52].

При анализе вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции было установлено повышение риска ИБС на 23% у носителей *b* аллеля по сравнению с носителями *B* аллеля гена *VDR*. При этом у носителей *bb* и *Bb* генотипов риск ИБС был на 56% и 20% выше, чем у носителей *BB* генотипа [84]. Подобные

результаты были получены D. Raljević et al. (2021), которые установили увеличение риска ИМсПСТ более чем в 2 раза при носительстве *bb* генотипа гена *VDR* [136].

C. Gussago et al. (2016) оценили частоту четырех полиморфизмов гена *VDR* (*FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqI*) у долгожителей (102 человека, средний возраст:  $102,3 \pm 0,3$  года), в качестве группы сравнения были обследованы семидесятилетние (163 человека, средний возраст:  $73,0 \pm 0,6$  года). Оказалось, что распределение генотипов *BsmI*, *ApaI* вариантов гена *VDR* в этих группах различалось. Так *bb* генотип *BsmI* варианта и *AA* генотип *ApaI* варианта гена *VDR* встречались чаще в группе долгожителей, чем в группе семидесятилетних. Но при этом носители *bb* генотипа *BsmI* варианта гена *VDR* имели большую частоту ИМ и стенокардии, чем носители *Bb* и *BB* генотипов. Что касается *TaqI* варианта гена *VDR*, то у носителей *Tt* генотипа гена *VDR*, определялись более высокие уровни холестерина ЛПВП, чем у носителей *tt* генотипа гена *VDR* [89].

Вместе с тем, в крупномасштабном исследовании, проведенном J.R. Ortlepp et al. (2003) (включено 3441 пациент) было установлено, что встречаемость генотипов *BsmI* варианта гена *VDR* не различалась в различных фенотипических группах. Пациенты были разделены на 4 группы с различными фенотипами: фенотип с чистыми коронарными артериями, фенотип с коронарным атеросклерозом (стеноз  $<50\%$ ), фенотип ИБС (стеноз  $>50\%$  по крайней мере в одном сосуде), пациенты с ИБС в молодом возрасте (женщины до 65 лет, мужчины до 55 лет) были специально определены, как фенотип с ранней ИБС. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что *BsmI* вариант гена *VDR* не связан с распространенностью и тяжестью ИБС. А все традиционные сердечно-сосудистые факторы риска связаны с ангиографически доказанной ИБС [117].

По данным E. Puncseviciene et al. (2021) частота аллеля *B* среди жителей Литвы составляет 0,69 [182], подобные цифры получены и в других исследованиях [169].

Согласно данным базы данных *rs731236* (<http://ruseq.ru/>), полученным при секвенировании экзонов жителей России, известны частоты вариантов *ApaI* гена *VDR* в российской популяции: для варианта *A* (*ApaI*) – 0,49. По данным исследователей из Вильнюсского университета частота аллеля *A* *ApaI* варианта гена *VDR* составляет 0,51 [182]. При исследовании аллельной частоты у жителей турецкой части Кипра частота аллеля *A* *ApaI* варианта гена *VDR* составляет 0,70 [169]. С. Gussago et al. (2016) установили, что *A* аллель *ApaI* варианта гена *VDR*, значительно чаще встречается среди долгожителей (средний возраст  $102,3 \pm 0,3$  года), чем среди 70-летних (средний возраст  $73,0 \pm 0,6$  года), при этом частота аллелей *BsmI* и *TaqI* вариантов гена *VDR* в этих группах не различалась [89]. S. Lu et al. (2016) на основании мета-анализа установили, что при наличии *Aa* генотипа *ApaI* варианта гена *VDR*, риск развития ИБС ниже, чем при наличии других генотипов *ApaI* варианта гена *VDR* [155].

Согласно данным базы данных *rs731236* (<http://ruseq.ru/>), полученным при секвенировании экзонов жителей России, известны частоты вариантов *TaqI* гена *VDR* в российской популяции: для варианта *T* (*TaqI*) – 0,65. Среди жителей Литвы частота *T* аллеля *TaqI* варианта гена *VDR* составляет 0,69 [182]. Подобные цифры получены и при исследовании аллельной частоты у жителей турецкой части Кипра [169]. D. Raljević et al. (2021) установили, что носительство *tt* генотипа гена *VDR* ассоциируется с увеличением риска ИБС и ИМсПСТ и незначительным снижением уровня обеспеченности витамином D [136]. Подобные результаты были получены U. Kulsoom et al. (2021). Исследователями было установлено, что носительство аллеля *t* ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,8 раза. Авторы предположили, что полиморфизм *TaqI* (*rs731236*) в кодирующей области может влиять на функцию рецептора *VDR*, изменяя сайт связывания, который может участвовать в воспалительной реакции и повышать риск ИБС [207]. По данным мета-анализа, проведенного S. Lu et al. (2016), в который было включено 2 306 больных ИБС и 4 151 человек без ИБС, было показано, что носительство *t* аллеля ассоциируется с увеличением риска ИБС [155].

Было высказано предположение, что ответ на терапию витамином D может быть разным у людей, имеющих различные генотипы *BsmI*, *TaqI*, *ApaI* вариантов гена *VDR*. R. Usategui-Martín et al. (2022), провели мета-анализ восьми исследований, в которых приняли участие 1 038 человек. Установлено, что генетический вариант *BsmI* гена *VDR* не был связан с реакцией на витамин D. В случае *TaqI* варианта гена *VDR* – аллель *t* ассоциировался с лучшим ответом на витамин D. Не было установлено никакой связи между вариантом *ApaI* гена *VDR* и ответом на добавление витамина D [171]. Вместе с тем, пациенты с СД 1 типа с генотипом *bb* (*BsmI* вариант гена *VDR*) или с *tt* генотипом (*TaqI* вариант гена *VDR*) имели более низкие уровни 25(OH)D, чем больные СД 1 типа, имеющие другие генотипы [174]. Также не было выявлено различий в уровне содержания витамина D в сыворотке крови у людей, имеющих различные генотипы *BsmI*, *TaqI*, *ApaI* вариантов гена *VDR* [31, 169, 206, 211].

Таким образом, изучение особенностей клинического течения ИБС у больных с дебютом заболевания в молодом и пожилом возрасте, имеющих различную обеспеченность витамином D, и разные генотипы *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* вариантов гена рецептора витамина D, жителей Санкт-Петербурга, представляется актуальным.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Исследовательская база

Настоящая работа выполнена на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии и эндокринологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период с 2020 по 2022 год. Проведено комплексное клиническое, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование мужчин и женщин 30-80 лет с клинически и ангиографически верифицированным диагнозом ИБС, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Критериями не включения в исследование являлись наличие у больных СН IV ФК, неконтролируемой АГ, онкологических и онкогематологических заболеваний, воспалительных заболеваний в фазе обострения, перенесённые в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения СД (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Проведение настоящего исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

В настоящее исследование включено 410 больных ИБС в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст –  $61,43 \pm 10,05$  лет). Группу сравнения составили 320 обследованных человек без ИБС сопоставимого возраста (средний возраст –  $60,72 \pm 9,34$  лет,  $p=0,09$ ).

Молекулярно-генетические и биохимические исследования проводились на базе: лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики,

клинической биохимии Отделения лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (экстракция ДНК, определение уровня 25(OH)D, глюкозы, показателей липидного спектра крови); лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (идентификация генетических вариантов *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* гена *VDR* методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом).

Все методики и аппаратура для проведения научных исследований имеют соответствующие сертификаты.

## 2.2 Характеристика обследованных больных

При включении в исследование у больных ИБС регистрировался возраст развития заболевания, форма дебюта ИБС (ИМ или стенокардия), производился анализ традиционных факторов риска ИБС (пол, возраст, курение и его стаж, отягощенная по ИБС наследственность (развитие ИБС в возрасте младше 55 лет у отца и 65 лет у матери), ГБ, избыточная масса тела или ожирение, СД 2 типа, наличие дислипидемии).

Обследовано 410 больных ИБС средний возраст которых составил  $61,43 \pm 10,05$  лет. У 163 (39,8%) больных ИБС заболевание дебютировало в форме ИМ, у 247 (60,2%) человек – со стенокардии. Средний возраст 320 обследованных человек (237 мужчин и 83 женщин) из группы сравнения без клинических и ангиографических (в случае выполнения коронароангиографии) признаков ИБС составил  $60,72 \pm 9,34$  года. Таким образом, обследованные группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Произведено антропометрическое обследование пациентов, включающее измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) = масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>) (формула A.Quetelet).



### 2.2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В настоящее исследование включено 410 больных ИБС (349 мужчин и 61 женщина), жителей Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России. Все женщины на момент включения в исследование находились в постменопаузе более 5 лет. В таблице 1 представлена встречаемость традиционных факторов риска ССЗ в группах больных ИБС и в группе сравнения сопоставимого возрасте без ИБС.

Таблица 1 – Встречаемость традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Традиционные факторы риска ИБС	Больные ИБС (n=410)	Группа сравнения без ИБС (n=320)	p
Гипертоническая болезнь	387 (94,4%)	197 (61,6%)	0,001
Курение	271 (66,1%)	188 (58,8%)	0,04
Семейный анамнез ИБС	49 (12,0%)	32 (10,0%)	0,41
Сахарный диабет 2 типа	74 (18,0%)	57 (17,8%)	0,94
Ожирение/ Избыточная масса тела	279 (68,0%)	224 (70,0%)	0,57
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения факторов риска ССЗ в группе больных ИБС и в группе сравнения сопоставимого возрасте без ишемической болезни сердца.			

У больных ИБС чаще, чем группе сравнения, выявлялись такие факторы риска ИБС, как ГБ (p=0,001) и курение (p=0,04) (таблица 1). При этом значения систолического АД у больных ИБС были выше, чем у обследованных из группы сравнения (129,9±0,6 мм рт. ст. и 125,3±0,7 мм рт. ст., соответственно, p=0,006). Не выявлено различий встречаемости таких факторов риска ИБС,

как отягощенная по ИБС наследственность, СД 2 типа, ожирение или избыточная масса тела у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца ( $p>0,05$ ) (таблица 1). Средние значения ИМТ у больных ИБС и в группе сравнения не различались ( $26,13\pm 2,70$  кг/м<sup>2</sup> и  $27,60\pm 0,31$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p=0,59$ ).

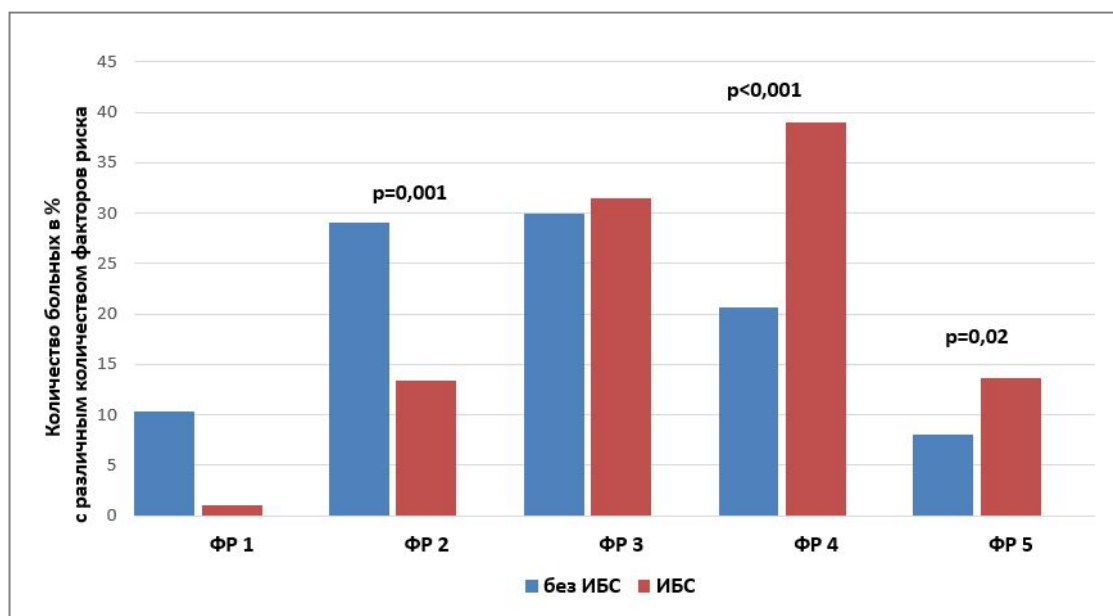
Не выявлено различий показателей липидного спектра крови у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста ( $p>0,05$ ) (таблица 2). Средние значения гликемии натощак у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения были сопоставимы ( $6,06\pm 0,32$  ммоль/л и  $5,45\pm 0,27$  ммоль/л, соответственно;  $p>0,05$ ).

Таблица 2 – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группы обследованных	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Больные ИБС (n=410)	5,03±1,31	2,95±1,23	1,18±0,38	1,82±0,86
Группа сравнения без ИБС (n=320)	4,84±1,03	2,71±0,86	1,88±1,20	1,33±0,66
p	0,91	0,87	0,56	0,45
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС и в группе сравнения без ишемической болезни сердца.				

По количеству факторов риска группы больных ИБС и сравнения различались (рисунок 2). Среди больных ИБС было значительно больше людей, имеющих 4 более факторов риска, чем в группе сравнения, а в группе сравнения было значительно больше людей с 2 факторами риска (29,1% и 13,4%, соответственно;  $p=0,001$  (рисунок 2). Более того, при наличии 4 и более факторов риска, риск ИБС в 2,7 раза больше, чем при наличии 3 и менее факторов риска (OR=2,78; 95% ДИ: 2,04÷3,79,  $p<0,001$ ).

Больные ИБС, включенные в исследование, получали медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных со стабильной ишемической болезнью сердца [15].



Примечание – ФР – фактор риска.

Рисунок 2 – Распределение больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения по количеству факторов риска

Была выделена подгруппа больных ИБС (n=137), которые при включении в исследование не принимали гиполипидемическую терапию. Большинство из них имели дислипидемию – 93 (67,9%) человека. В дальнейшем при проведении статистического анализа, показатели липидного спектра крови этих больных не учитывались.

В данной работе с учетом возраста дебюта ИБС обследованные пациенты были разделены на три группы: с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше.

В группе больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=50) средний возраст на момент включения был  $52,06 \pm 1,54$  лет, в возрасте 46-59 лет (n=190) –  $59,69 \pm 1,67$  лет, в возрасте 60 лет и старше (n=170) –  $69,02 \pm 1,56$  лет.

В таблице 3 представлена встречаемость традиционных факторов риска ИБС в группах с различным возрастом дебюта заболевания.

ИМТ был выше у обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46-59 лет, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше ( $29,85 \pm 0,74$  кг/м<sup>2</sup>,  $28,59 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup> и  $26,93 \pm 0,45$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p=0,001$  и  $p=0,02$ ).

Таблица 3 – Встречаемость традиционных факторов риска ишемической болезни сердца у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте

Традиционные факторы риска ИБС	1 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=50)	2 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет (n=190)	3 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=170)	p
Гипертоническая болезнь (n=387)	43 (86,0%)	181 (94,7%)	163 (95,9%)	$p_{1,2}=0,02$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,78$
Курение (n=271)	36 (72,0%)	126 (66,3%)	109 (64,1%)	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=0,30$ $p_{2,3}=0,66$
Семейный анамнез ИБС (n=49)	9 (17,0%)	23 (12,1%)	17 (10,0%)	$p_{1,2}=0,28$ $p_{1,3}=0,12$ $p_{2,3}=0,53$
Сахарный диабет 2 типа (n=74)	10 (20,0%)	36 (18,9%)	28 (16,5%)	$p_{1,2}=0,87$ $p_{1,3}=0,56$ $p_{2,3}=0,54$
Ожирение/ Избыточная масса тела (n=279)	38 (76,0%)	128 (67,4%)	113 (66,5%)	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,20$ $p_{2,3}=0,86$
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС по возрасту дебюта заболевания с традиционными факторами риска заболевания.				

По встречаемости курения, отягощенной по ИБС наследственности, СД 2 типа, ожирению или избыточной массе тела пациенты с дебютом заболевания в различном возрасте были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). ГБ выявлялась реже у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет ( $p = 0,02$ ) и в группе больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше ( $p = 0,01$ ) (таблица 3). 273 (66,6%) больных ИБС на момент включения в исследование получали гиполипидемическую терапию. Большинство больных с дебютом заболевания в различном возрасте, включенных в исследование, не имели целевых значений показателей липидного спектра крови. Уровень ТГ  $> 1,7$  ммоль/л выявлялся чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше ( $p = 0,02$ ) и у обследованных с началом заболевания в возрасте 46-59 лет, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше ( $p = 0,04$ ) (таблица 4).

Таблица 4 – Доля больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте не достигших целевых уровней показателей липидного спектра сыворотки крови

Показатель	1 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=22)	2 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет (n=127)	3 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=124)	p
ОХС $> 4$ ммоль/л (n=184)	16 (72,7%)	86 (67,7%)	82 (66,1%)	$p_{1,2} = 0,64$ $p_{1,3} = 0,54$ $p_{2,3} = 0,79$
ХС ЛПНП $> 1,4$ ммоль/л (n=250)	21 (95,4%)	117 (92,1%)	112 (90,3%)	$p_{1,2} = 0,58$ $p_{1,3} = 0,44$ $p_{2,3} = 0,61$

Продолжение таблицы 4

Показатель	1 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=22)	2 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет (n=127)	3 Группа больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=124)	p
ТГ >1,7 ммоль/л (n=112)	13 (59,1%)	58 (45,7%)	41 (33,1%)	p <sub>1,2</sub> =0,25 p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>2,3</sub> =0,04
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС.				

Содержание ОХС сыворотки крови было выше у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет ( $5,08 \pm 0,19$  ммоль/л и  $4,59 \pm 0,15$  ммоль/л, соответственно;  $p=0,04$ ), но при этом не различалось в других возрастных группах ( $p>0,05$ ).

Отмечалась тенденция к повышению уровня ТГ в сыворотке крови у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше по сравнению с их уровнем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 46-59 лет и 60 лет и старше ( $2,19 \pm 0,21$  ммоль/л,  $1,76 \pm 0,12$  ммоль/л и  $1,69 \pm 0,15$  ммоль/л, соответственно;  $p=0,08$  и  $p=0,05$ ). Уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет и в возрасте 60 лет и старше не различался ( $2,87 \pm 0,24$  ммоль/л,  $2,57 \pm 0,17$  ммоль/л и  $2,62 \pm 0,14$  ммоль/л, соответственно;  $p>0,05$ ).

Дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше встречался у 44 (88,0%) мужчин и 6 (12,0%) женщин, в возрасте 46-59 лет – у 154 (81,1%) мужчин и 36 (18,9%) женщин, в возрасте 60 лет и старше – у 124 (72,9%) мужчины и 46 (27,1%) женщин. Результаты статистического анализа показали, что у мужчин до 60 лет риск развития ИБС выше, чем у женщин сопоставимого возраста (OR=1,75; 95% ДИ: 1,09÷2,81,  $p=0,02$ ).

У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ – у 289 (70,5%) обследованных, в том числе у 46 (92,0%) больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, у 139 (73,2%) с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет, а также у 104 (61,2%) пациентов с развитием заболевания в возрасте 60 лет и старше. У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялся перенесенный ИМ, чем в группе обследованных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (92,0% и 67,5%, соответственно;  $p=0,001$ ). Более того, у больных молодого возраста риск инфаркта миокарда, в 5,54 раза выше, чем у больных более старшего возраста ( $OR=5,54$ ; 95% ДИ:  $1,95\div 15,75$ ,  $p=0,001$ ).

ИБС дебютировала в форме ИМ у 163 (39,7%) пациентов. Распределение больных с различными формами и возрастом дебюта ишемической болезни сердца представлено в таблице 5. У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше ИБС чаще дебютировала в форме ИМ, чем у обследованных пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ( $p=0,005$ ) (таблица 5). Начало ИБС в возрасте 45 лет и младше ассоциировалось с повышением риска дебюта заболевания в форме ИМ ( $OR=2,33$ ; 95% ДИ:  $1,28\div 4,25$ ,  $p=0,005$ ).

Таблица 5 – Распределение больных с различными формами дебюта и возрастом развития ишемической болезни сердца

Возраст дебюта ИБС	Больные ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ	Больные ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии
1. 45 лет и младше (n=50)	29 (58,0%)	21 (42,0%)
2. 46-59 лет (n=190)	73 (38,4%)	117 (61,6%)
3. 60 лет и старше (n=170)	61 (35,9%)	109 (64,1%)
4. Старше 45 лет (n=360)	134 (37,2%)	226 (62,8%)
5. Младше 60 лет (n=240)	102 (42,5%)	138 (57,5%)
$p_{(1,2)}$	0,01	
$p_{(1,3)}$	0,006	

## Продолжение таблицы 5

Возраст дебюта ИБС	Больные ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ	Больные ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии
p(2,3)		0,62
p(1,4)		0,005
p(3,5)		0,18
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС по возрасту дебюта заболевания с различными формами дебюта ИБС.		

Группы включенных в исследование пациентов с дебютом ИБС в различном возрасте не различались по функциональному классу сердечной недостаточности ( $p > 0,05$ ). У 10 (2,4%) больных ИБС отсутствовали клинические проявления стенокардии напряжения, у 400 (97,6%) обследованных пациентов отмечалась стенокардия напряжения различных функциональных классов (ФК): у 83 (20,8%) больных – I ФК, у 152 (38,0%) – II ФК, у 129 (32,2%) – III ФК, у 36 (9,0%) – IV ФК. Не выявлено различий встречаемости различных функциональных классов стенокардии напряжения у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте ( $p > 0,05$ ).

Осуществлено проспективное наблюдение за 227 больными ИБС, 183 мужчинами и 44 женщинами (55,5% от всех обследованных пациентов, средний возраст –  $61,90 \pm 8,26$  лет) в течение  $4,23 \pm 2,19$  лет. В ходе проспективного наблюдения произведена оценка комбинированной конечной точки (ККТ). Под ККТ понимали: возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИМ, летального исхода. У 126 (55,5%) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, была зафиксирована ККТ.



## 2.3 Лабораторно-биохимические методы обследования

### 2.3.1 Определение показателей липидного спектра сыворотки крови

Для определения показателей липидного спектра крови производился забор венозной крови утром натощак (через 14 часов после последнего приема пищи). Пробы тщательно перемешивали и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Измерение ОХС, ЛПВП и ТГ сыворотки крови производилось на анализаторе AU-680 (Beckman Coulter) с применением реактивов АО «Витал Девелопмент Корпорейшн» и контрольного материала фирмы «Bio-Rad» (США) (контрольный материал паспортизирован) при помощи энзиматического колориметрического метода, единицы измерения ммоль/л.

Содержание ЛПОНП определялось расчетным методом по формуле:  $\text{ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$ . Концентрацию ЛПНП вычисляли по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ЛПОНП} - \text{ЛПВП}, \text{ ммоль/л}, \quad (1)$$

Значение КА определяли по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}, \quad (2)$$

### 2.3.2 Определение содержания глюкозы сыворотки крови

У всех обследованных пациентов производилось исследование содержания глюкозы в венозной крови утром натощак при помощи реактивов фирмы Beckman (США) глюкозооксидазным методом на приборе SynchronCX9ALX (Beckman, США), единицы измерения – ммоль/л.

### **2.3.3 Определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа**

Для определения уровня 25(OH)D забор крови проводился с апреля по октябрь утром натощак, анализ проводился при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Забор крови больным проводился натощак из локтевой вены, кровь центрифугировали в течении 20 минут при 1 500 об/мин. Полученную сыворотку хранили в замороженном виде в пробирках при температуре – 25 °С не более месяца. Для проведения иммуноферментного анализа сыворотки быстро размораживали посредством тепловой обработки на водяной бане при температуре 37 °С.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 год, пересмотр 2021 г.), значения 25(OH)D в сыворотке крови, равные или превышающие 30 нг/мл, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне от 20 до 30 нг/мл расценивали как недостаточную обеспеченность; в то время как значения ниже 20 нг/мл рассматривали как дефицит витамина D, при этом значения менее чем 10 нг/мл принимали за выраженный дефицит витамина D [3].

## **2.4 Молекулярно-генетические методы обследования**

Произведено молекулярно-генетическое обследование больных ИБС и группы сравнения сопоставимого возраста без ИБС при помощи следующих методов исследования: 1) Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови. 2) Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР). 3) Типирование вариантов гена *VDR* (*TaqI*, *BsmI*, *ApaI* варианты) методом рестрикционного анализа.

### ***2.4.1 Протокол выделения ДНК***

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов периферической крови больных ИБС и обследованных из группы сравнения производилось на колонках «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол». У всех пациентов, включенных в исследование, был произведен забор венозной крови в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта динатриевую соль этилендигидротетрауксусной кислоты ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ ). Вначале в пластиковые эппендорфы объемом 2 мл было внесено по 200 мкл исследуемого образца крови, в каждый эппендорф добавлено по 200 мкл лизирующего раствора и 10 мкл протеиназы К. После перемешивания содержимого каждого эппендорфа на вортексе смесь инкубировали в термостате в течение 20 минут при температуре 65 °С. После инкубации проводили краткосрочное центрифугирование для сброса капель смеси с крышек эппендорфов с последующим добавлением 200 мкл осаждающего раствора. Снова перемешивали на вортексе, краткосрочно центрифугировали и переносили весь объем на колонки. Затем проводили центрифугирование в течение 1 мин. на скорости 8 тыс. об/мин. Из коллекторов колонок удаляли жидкость.

Для промывки колонок на них наносили по 400 мкл промывочного раствора № 1 с последующим центрифугированием в течение 1 мин. при 8 тыс. об/мин. После удаления осадочной жидкости на колонки наносили промывочный раствор № 2 в объеме 400 мкл, центрифугировали 1 мин. 8 тыс. об/мин. и сливали осадочную жидкость. Затем снова наносили промывочный раствор № 2 в объеме 200 мкл, производили центрифугирование 2 мин. при скорости 13 тыс. об/мин.

Следующим этапом проводили элюцию ДНК. Для этого все колонки были перенесены в чистые эппендорфы объемом 2 мл. На колонки наносили предварительно прогретый до 70 °С элюирующий раствор в объеме 200 мкл с последующим центрифугированием в течение 1 мин. при 8 тыс. об/мин. Хранение полученного раствора ДНК производили при температуре -20 °С.

### 2.4.2 Проведение полимеразной цепной реакции

Типирование вариантов гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе «i-Cycler BioRad» и последующего рестрикционного анализа. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0.2 мМ.

Программа амплификации:

- 1) денатурация ДНК – 5 минут при 95 °С;
- 2) 40 циклов: денатурация при 95 °С – 20 сек., отжиг праймеров 62 °С – 30 сек., элонгация при 72 °С – 20 сек.;
- 3) синтез при 72 °С – 10 мин.

Рестрикция: 1 ед. фермента TaqI/BsmI/ApaI (SibEnzyme, Новосибирск) на 10 мкл амплификационной смеси в течение 16 часов при температуре 65 °С.

В таблице 6 приведены последовательности праймеров, использованные в данной работе, условия рестрикции и принцип идентификации вариантов гена *VDR*. Праймеры были синтезированы в «ДНК-синтез» (Москва, Россия), рестриктазы – производства «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия). После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 8% ПААГ с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете.

Таблица 6 – Методика идентификации полиморфных вариантов гена *VDR*

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный) Температура отжига Длина фрагментов	Длина фрагмента амплификации Длины фрагментов рестрикции
rs1544410 BsmI (PctI)	C(b)>A/G/T(B)	GAACCATCTCTCAGGCTCCA GCGGGGAGTATGAAGGACAA 62 °С	352 п.н. Вариант С: 110+242 Вариант А/Г/Т: 352

## Продолжение таблицы 6

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный) Температура отжига Длина фрагментов	Длина фрагмента амплификации Длины фрагментов рестрикции
rs7975232 ApaI	C(a)>A(A)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG TGAGGGATGGACAGAGCATG 59 °C	347 п.н. Вариант C: 123+224 Вариант A: 347
rs731236 TaqI	A(T)>G(t)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG GACAGAGCATGGACAGGGAG 57,5 °C	338 п.н. Вариант A: 338 Вариант G: 41+297

Примеры рестрикционного анализа *TaqI*, *ApaI*, *BsmI* вариантов гена рецептора витамина D представлены на рисунке 3.

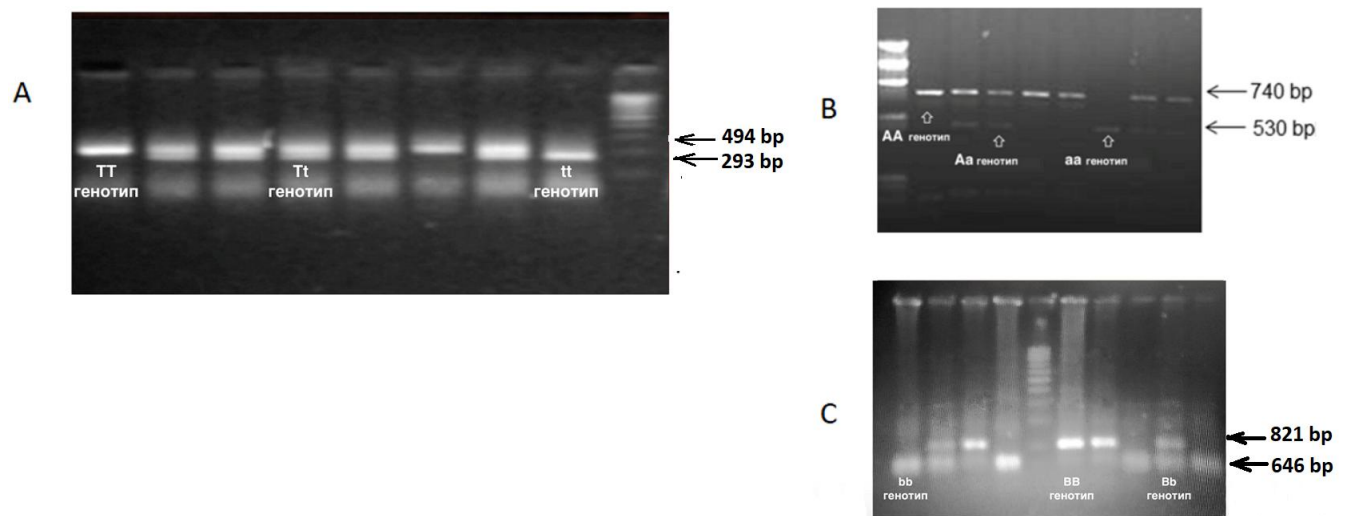


Рисунок 3 – Пример распределения генотипов *TaqI* (A), *BsmI* (B) и *ApaI* (C) вариантов гена рецептора витамина D

## **2.5 Инструментальные методы обследования. Коронарография**

Оценивались данные коронарографии (КАГ), которая производилась больным ИБС, с трансфеморальным или трансрадиальным доступом с применением катетеров 6F и 7F на ангиографических установках Allura Xper FD20 (Phillips) или Innova 3100 (General Electrics), с записью шести стандартных проекций для бассейна левой коронарной артерии и двух проекций для правой коронарной артерии. При визуальном контроле оценивались коронарные артерии и их ветви, тип кровоснабжения, число пораженных сосудов, % стеноза просвета сосуда, локализация максимального стенозирования сосуда.

## **2.6 Методы статистической обработки полученных результатов**

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Сравнение количественных параметров в анализируемых группах пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Частоты качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ , критерия Пирсона, критерия Фишера. Прогностическую значимость для факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС, определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees). Отношение рисков (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

### Глава 3

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ 25(OH)D БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

### 3.1 Обеспеченность 25(OH)D больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови было определено у 210 больных ИБС (159 мужчин и 51 женщины), которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Средний возраст обследованных пациентов составил  $61,7 \pm 1,2$  года. В группе сравнения без ИБС уровень 25(OH)D был определен у 177 человек (113 мужчин и 64 женщины) сопоставимого возраста ( $60,0 \pm 0,6$  года) ( $p > 0,05$ ). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем у обследованных пациентов из группы сравнения без ИБС ( $15,61 \pm 0,52$  нг/мл и  $20,82 \pm 0,69$  нг/мл, соответственно;  $p = 0,001$ ).

Выраженный дефицит 25(OH)D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения (у 49 (23,3%) и у 14 (7,9%) человек, соответственно;  $p = 0,001$ ) (рисунок 4). При проведении статистического анализа было установлено, что наличие выраженного дефицита 25(OH)D ассоциировалось с повышением риска ИБС (OR=3,54; 95% ДИ: 1,88÷6,67,  $p = 0,001$ ), а нормальный уровень 25(OH)D ассоциировался со снижением риска ИБС (OR=0,21; 95% ДИ: 0,09÷0,48,  $p = 0,002$ ). Не выявлено различий встречаемости дефицита 25(OH)D (уровень 25(OH)D от 10 и менее 20 нг/мл) и недостаточной обеспеченности 25(OH)D (уровень 25(OH)D от 20 и менее 30 нг/мл) в группе больных ИБС и в группе сравнения ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4). Нормальный уровень обеспеченности 25(OH)D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения без ИБС, чем у больных ИБС (у 28 (15,8%) и у 8 (3,8%), соответственно;  $p = 0,0002$ ) (рисунок 4).

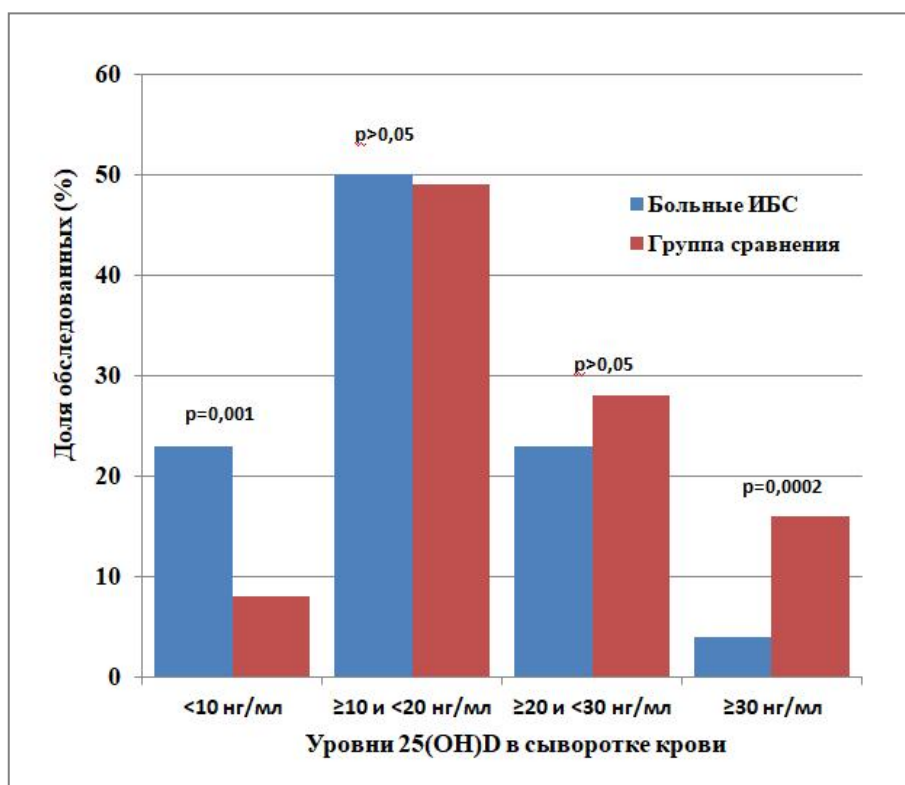


Рисунок 4 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения без ишемической болезни сердца

Не выявлено различий обеспеченности 25(ОН)D в группах мужчин и женщин больных ИБС и в группе сравнения ( $p>0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Обеспеченность 25(ОН)D мужчин и женщин больных ишемической болезнью сердца и 3 группы сравнения без к ишемической болезни сердца

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Больные ИБС мужчины (n=159)	37 (23,3%)	78 (49,0%)	38 (23,9%)	6 (3,8%)
Больные ИБС женщины (n=51)	12 (23,5%)	26 (51%)	11 (21,6%)	2 (3,9%)
$p>0,05$				



## Продолжение таблицы 7

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Мужчины из группы сравнения без ИБС (n=113)	9 (8%)	58 (51,3%)	33 (29,2%)	13 (11,5%)
Женщины из группы сравнения без ИБС (n=64)	5 (7,8%)	28 (43,8%)	16 (25%)	15 (23,4%)
p>0,05				
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца мужчин и женщин с различной обеспеченностью 25(ОН)D				

**3.1.1 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения различного возраста**

Уровень 25(ОН)D у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше составил  $13,11 \pm 1,53$  нг/мл, в возрасте 46-59 лет –  $15,39 \pm 0,78$  нг/мл, в возрасте 60 лет и старше –  $16,56 \pm 1,75$  нг/мл (рисунок 5).

У пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше (p=0,04) (рисунок 5).

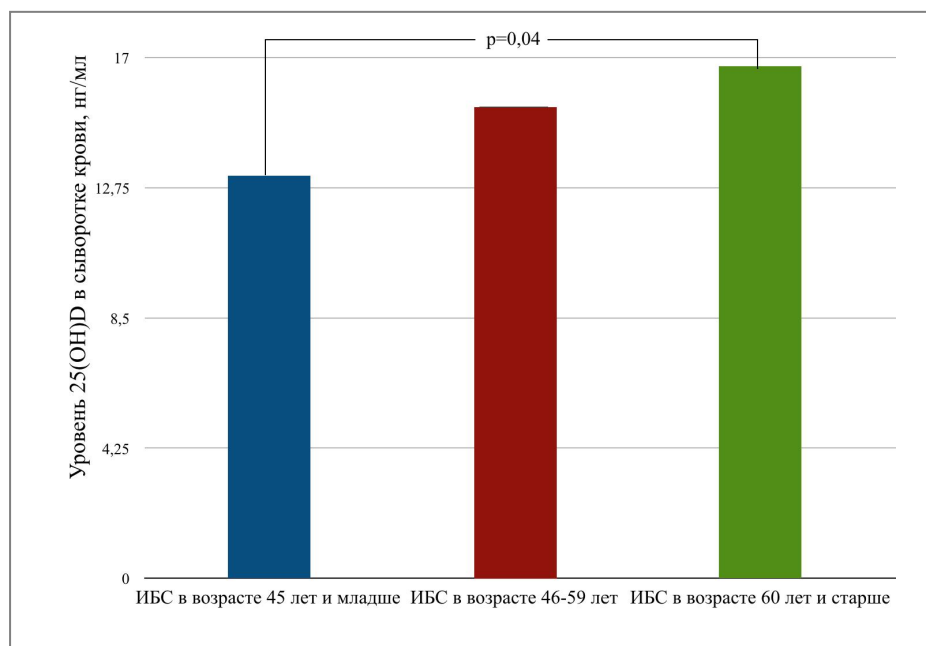


Рисунок 5 – Уровень 25(OH)D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

Отмечалась тенденция к повышению встречаемости выраженного дефицита 25(OH)D (менее 10 нг/мл) у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных без ИБС сопоставимого возраста ( $p=0,06$ ) (таблица 8).

Таблица 8 – Обеспеченность 25(OH)D больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте и группы сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(OH)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(OH)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(OH)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(OH)D ( $\geq 30$ нг/мл)
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=26)	9 (34,6%)	13 (50,0%)	4 (15,4%)	0 (0,0%)

## Продолжение таблицы 8

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
2. Группа сравнения без ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=14)	1 (7,1%)	6 (42,9%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)
$p_{(1,2)}$	0,06	0,67	0,14	0,05
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=89)	23 (25,8%)	45 (50,6%)	17 (19,1%)	4 (4,5%)
4. Группа сравнения без ИБС в возрасте 46–59 лет (n=68)	6 (8,8%)	30 (44,1%)	22 (32,4%)	10 (14,7%)
$p_{(3,4)}$	0,007	0,42	0,06	0,03
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=95)	17 (17,9%)	46 (48,4%)	28 (29,5%)	4 (4,2%)
6. Группа сравнения без ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=91)	7 (7,7%)	49 (53,8%)	21 (23,1%)	14 (15,4%)
$p_{(5,6)}$	0,04	0,46	0,28	0,01
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n=184)	40 (21,7%)	91 (49,5%)	45 (24,5%)	8 (4,3%)
$p_{(1,3)}, p_{(1,5)}, p_{(3,5)}, p_{(1,7)}$	$>0,05$			
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных с дебютом ИБС в различном возрасте и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста с различной обеспеченностью 25(ОН)D.				

В группах больных ИБС с началом заболевания в возрасте 46-59 лет и в возрасте 60 лет и старше выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся чаще, чем у обследованных сопоставимого возраста без ИБС ( $p=0,007$ ;  $p=0,04$ ) (таблица 8). Нормальная обеспеченность 25(ОН)D реже отмечалась в группах больных ИБС

с началом заболевания в возрасте 46-59 лет и в возрасте 60 лет и старше, чем у обследованных сопоставимого возраста без ИБС ( $p=0,03$ ;  $p=0,01$ ) (таблица 8).

Не выявлено различий встречаемости дефицита (уровень 25(ОН)D от 10 и до 20 нг/мл) и недостаточности 25(ОН)D у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте ( $p>0,05$ ) (таблица 8).

### ***3.1.2 Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения с наличием или отсутствием традиционных факторов риска ишемической болезни сердца***

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС с сопутствующей ГБ и без ГБ не различался ( $15,56\pm 0,49$  нг/мл и  $16,49\pm 2,46$  нг/мл, соответственно;  $p=0,71$ ). У больных ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа уровень 25(ОН)D не различался ( $15,58\pm 1,16$  нг/мл и  $15,61\pm 0,53$  нг/мл, соответственно;  $p=0,98$ ). Не выявлено различий уровня 25(ОН)D у курящих и некурящих пациентов ( $15,26\pm 0,68$  нг/мл и  $16,04\pm 0,67$  нг/мл, соответственно;  $p=0,41$ ), у больных ИБС с отягощенной и неотягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственностью ( $16,06\pm 0,58$  нг/мл и  $15,86\pm 0,79$  нг/мл, соответственно;  $p=0,85$ ), у пациентов, достигших и не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами ( $12,32\pm 1,74$  нг/мл и  $15,53\pm 0,61$  нг/мл, соответственно;  $p=0,08$ ).

Обеспеченность 25(ОН)D у больных ИБС с сопутствующей ГБ и без нее не различалась ( $p>0,05$ ). Не выявлено различий обеспеченности 25(ОН)D больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа и без него, с наличием отягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственности и без нее, у больных ИБС достигших и не достигших целевых значений ХС ЛПНП, у курящих и не курящих пациентов ( $p>0,05$ ) (таблица 9).

Выраженный дефицит 25(ОН)D чаще выявлялся у больных ИБС с ожирением, чем с нормальной массой тела ( $p=0,04$ ) (таблица 9).

Таблица 9 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием традиционных факторов риска ишемической болезни сердца

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Больные ИБС с ГБ (n=200)	47 (23,5%)	100 (50%)	46 (23%)	7 (3,5%)
Больные ИБС без ГБ (n=10)	2 (20,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)
Достоверность различий	0,80	0,54	0,61	0,30
Больные ИБС с СД 2 типа (n=36)	10 (27,8%)	15 (41,7%)	8 (22,2%)	3 (8,3%)
Больные ИБС без СД 2 типа (n=174)	38 (21,8%)	90 (51,7%)	40 (23,0%)	6 (3,5%)
Достоверность различий	0,44	0,27	0,92	0,19
Больные ИБС с отягощенной наследственностью (n=23)	5 (21,7%)	11 (47,8%)	6 (26,1%)	1 (4,4%)
Больные ИБС без отягощенной наследственности (n=187)	45 (24,1%)	80 (42,8%)	42 (22,5%)	20 (10,6%)
Достоверность различий	0,81	0,65	0,70	0,34
Больные ИБС, достигшие целевых уровней ХС ЛПНП (n=194)	45 (23,2%)	86 (44,3%)	49 (25,3%)	14 (7,2%)
Больные ИБС без целевых уровней ХС ЛПНП (n=16)	4 (25,0%)	7 (43,8%)	3 (18,8%)	2 (12,4%)
Достоверность различий	0,86	0,99	0,55	0,51
Больные ИБС, курящие (n=116)	32 (27,6%)	52 (44,8%)	28 (24,1%)	4 (3,5%)

## Продолжение таблицы 9

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Больные ИБС, не курящие (n=94)	17 (18,1%)	52 (55,3%)	21 (22,3%)	4 (4,3%)
Достоверность различий	0,11	0,13	0,76	0,76
Больные ИБС с нормальным ИМТ (n=53)	9 (17,0%)	23 (43,4%)	17 (32,1%)	4 (7,5%)
Больные ИБС с ожирением (n=72)	24 (33,3%)	31 (43,1%)	17 (23,6%)	0 (0,0%)
Достоверность различий	0,04	0,97	0,29	0,10
Примечание – для проверки однородности групп больных ИБС с гипертонической болезнью и без нее с различной обеспеченностью 25(ОН)D использовался критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$ ; ГБ – гипертоническая болезнь.				

Проанализированы показатели липидного спектра крови у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца с различной обеспеченностью 25(ОН)D

Обеспеченность 25(ОН)D	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл) (n=49)	5,08 $\pm$ 1,35	2,90 $\pm$ 1,21	0,98 $\pm$ 0,29 *	1,86 $\pm$ 1,06
Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл) (n=104)	4,95 $\pm$ 0,23	2,83 $\pm$ 1,07	1,09 $\pm$ 0,31	1,70 $\pm$ 0,70
Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл) (n=49)	5,00 $\pm$ 1,43	2,86 $\pm$ 1,23	1,42 $\pm$ 0,53	1,73 $\pm$ 1,14

## Продолжение таблицы 10

Обеспеченность 25(OH)D	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Достаточная обеспеченность 25(OH)D ( $\geq 30$ нг/мл) (n=8)	4,78 $\pm$ 0,94	2,67 $\pm$ 0,99	2,19 $\pm$ 0,51*	1,89 $\pm$ 0,82
p	>0,05	>0,05	0,001*	>0,05
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(OH)D; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; p* – достоверность различий уровней холестерина липопротеинов высокой плотности у больных ИБС с выраженным дефицитом и достаточной обеспеченностью 25(OH)D.				

Содержание ХС ЛПВП сыворотки крови было ниже у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем у обследованных пациентов с достаточной обеспеченностью 25(OH)D ( $p=0,001$ ). Не выявлено различий содержания ОХС, ХС ЛПНП и ТГ сыворотки крови у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(OH)D ( $p>0,05$ ) (таблица 10).

### **3.2 Обеспеченность 25(OH)D больных ишемической болезнью сердца и особенности клинического течения заболевания**

Уровень 25(OH)D у больных ИБС без перенесенного ИМ и с перенесенным ИМ не различался (15,61 $\pm$ 0,72 нг/мл и 14,46 $\pm$ 0,63 нг/мл, соответственно;  $p=0,09$ ). Содержание 25(OH)D сыворотки крови было ниже у больных ИБС, перенесших 2 и более ИМ, чем у перенесших один ИМ (11,58 $\pm$ 1,18 нг/мл и 14,78 $\pm$ 0,80 нг/мл, соответственно;  $p=0,03$ ) (рисунок 6).

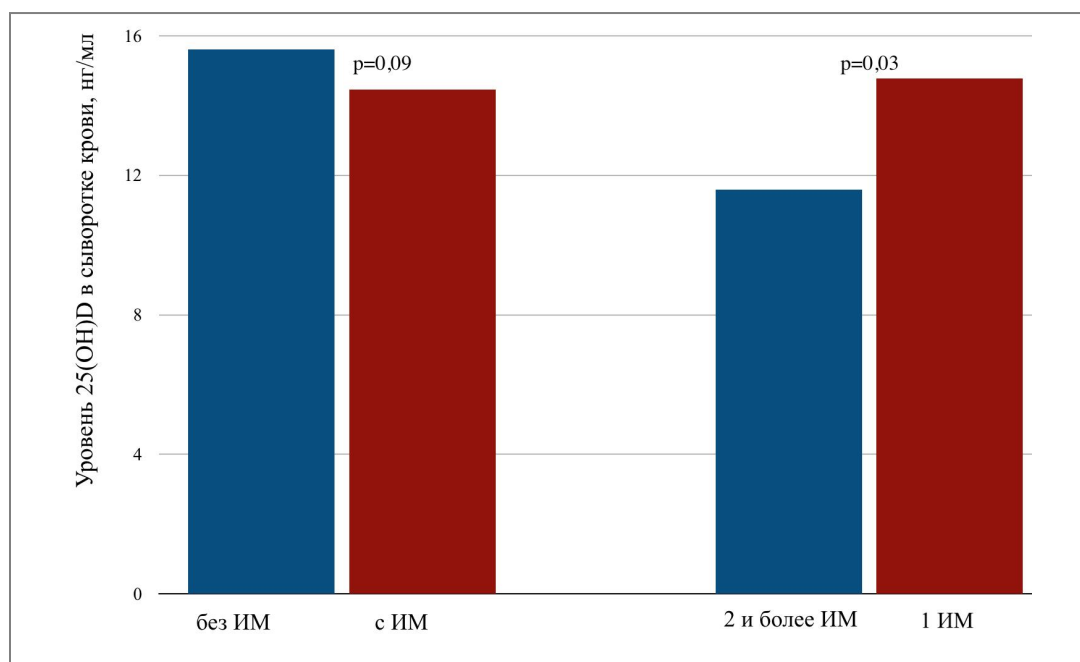


Рисунок 6 – Уровень 25(OH)D у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством перенесенных инфарктов миокарда

Выраженный дефицит 25(OH)D чаще выявлялся у больных ИБС с перенесенным ИМ в анамнезе, чем у больных ИБС без перенесенного ИМ ( $p=0,02$ ) (таблица 11) и ассоциировался с повышением риска ИМ у больных ИБС ( $OR=2,03$ ; 95% ДИ:  $1,02\div 4,01$ ,  $p=0,02$ ). Встречаемость дефицита (уровень 25(OH)D от 10 и менее 20 нг/мл), недостаточности и достаточной обеспеченности 25(OH)D не различалась у больных ИБС с перенесенным ИМ и без него ( $p>0,05$ ) (таблица 11).

Уровень 25(OH)D у больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q не различался ( $14,52\pm 0,87$  нг/мл и  $14,45\pm 0,95$  нг/мл, соответственно;  $p>0,05$ ). Обеспеченность 25(OH)D также не различалась у больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q ( $p>0,05$ ).

Уровень 25(OH)D у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше составил  $11,54\pm 1,09$  нг/мл, в возрасте 46-59 лет –  $14,52\pm 1,08$  нг/мл, в возрасте 60 лет и старше –  $15,51\pm 0,86$  нг/мл (рисунок 7). Уровень 25(OH)D у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше был ниже, чем у обследованных пациентов с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше ( $p=0,006$ ) (рисунок 7). При сравнении уровня 25(OH)D в других возрастных группах различия не выявлены ( $p>0,05$ ).



Таблица 11 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца с перенесенным инфарктом миокарда и без него

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Больные ИБС без ИМ (n=91)	15 (16,5%)	45 (49,4%)	26 (28,6%)	5 (5,5%)
Больные ИБС, перенесшие ИМ (n=119)	34 (28,6%)	59 (49,6%)	23 (19,3%)	3 (2,5%)
p	0,02	>0,05		

Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и без него с различной обеспеченностью 25(ОН)D; ИМ – инфаркт миокарда.

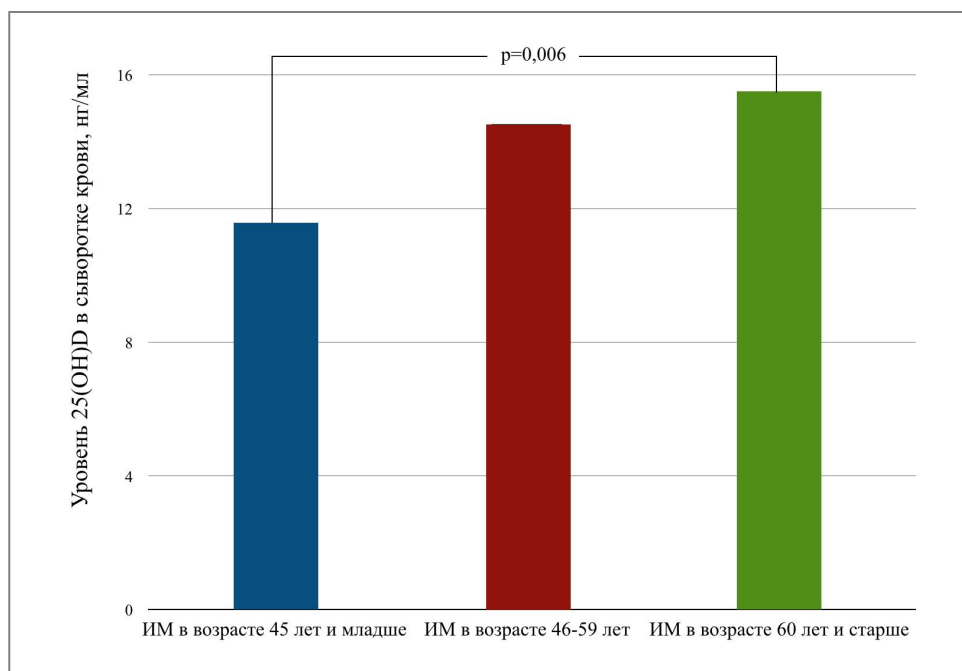


Рисунок 7 – Уровень 25(ОН)D у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в различном возрасте

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости выраженного дефицита 25(ОН)D у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью в группе с развитием ИМ в возрасте старше 45 лет ( $p=0,07$ ) (таблица 12). Встречаемость дефицита, недостаточности и достаточной обеспеченности 25(ОН)D у больных ИБС с развитием ИМ в различном возрасте не различалась ( $p>0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 12 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в различном возрасте

Группа обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
1. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=18)	8 (44,5%)	8 (44,5%)	2 (11,0%)	0 (0,0%)
2. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 46-59 лет (n=46)	14 (30,4%)	23 (50%)	8 (17,4%)	1 (2,2%)
3. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше (n=55)	12 (21,8%)	29 (52,7%)	13 (23,6%)	1 (1,9%)
4. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте старше 45 лет (n=101)	26 (25,7%)	52 (51,5%)	21 (20,8%)	2 (2,0%)
$p(1,2), p(1,3), p(2,3)$	$>0,05$			
$p(1,4)$	0,07	$>0,05$		
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС с развитием инфаркта миокарда в различном возрасте и с разной обеспеченностью 25(ОН)D; ИМ – инфаркт миокарда.				

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС со стенокардией напряжения I ФК составил  $17,03 \pm 1,26$  нг/мл, со стенокардией напряжения II ФК –

15,55±0,75 нг/мл, со стенокардией напряжения III ФК – 14,23±0,72 нг/мл, со стенокардией напряжения IV ФК – 15,34±1,66 нг/мл ( $p>0,05$ ). Обеспеченность 25(OH)D не различалась у больных ИБС с I, II, III и IV ФК стенокардии напряжения ( $p>0,05$ ). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС с СН I ФК составил 18,57±1,34 нг/мл, с СН II ФК – 15,58±0,64 нг/мл, с СН III ФК – 11,57±1,04 нг/мл. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС с СН I ФК был выше, чем у обследованных пациентов СН II ФК ( $p=0,046$ ) и чем у больных ИБС с СН III ФК ( $p=0,0001$ ).

Среди больных ИБС с СН III ФК было больше пациентов с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем в группе больных с СН 0-II ФК ( $p=0,0002$ ) (таблица 13). При проведении статистического анализа установлено, что выраженный дефицит 25(OH)D ассоциирован с повышением риска СН III ФК (OR=4,19; 95%ДИ: 1,95÷9,01).

Таблица 13 – Обеспеченность 25(OH)D больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными классами сердечной недостаточности

Группы обследованных	Выраженный дефицит 25(OH)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(OH)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточно сть 25(OH)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(OH)D ( $\geq 30$ нг/мл)
1. Больные с СН 0 ФК (n=46)	9 (19,6%)	19 (41,3%)	15 (32,6%)	3 (6,5%)
2. Больные с СН I ФК (n=25)	2 (8,0%)	11 (44,0%)	11 (44,0%)	1 (4,0%)
3. Больные с СН II ФК (n=104)	21 (20,2%)	60 (57,7%)	20 (19,2%)	3 (2,9%)
4. Больные с СН III ФК (n=35)	17 (48,6%)	14 (40%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)
5. Больные с СН 0-II ФК (n=175)	32 (18,3%)	90 (51,4%)	46 (26,3%)	7 (4,0%)

## Продолжение таблицы 13

Группы обследованных	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл)
Р(1,2), Р(1,3), Р(2,3), Р(1,4), Р(1,3), Р(2,3)	>0,05			
Р(4,5)	0,0002	>0,05		
Примечание – р – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении групп больных ИБС с различными функциональными классами сердечной недостаточности и с разной обеспеченностью 25(ОН)D; СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.				

Не выявлено различий встречаемости дефицита, недостаточности и достаточной обеспеченности 25(ОН)D у больных ИБС с различными ФК СН ( $p > 0,05$ ) (таблица 13).

### 3.3 Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с разной обеспеченностью 25(ОН)D

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла был ниже, чем у пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением ( $12,96 \pm 0,59$  нг/мл и  $18,11 \pm 0,67$  нг/мл, соответственно;  $p = 0,001$ ) (рисунок 8).

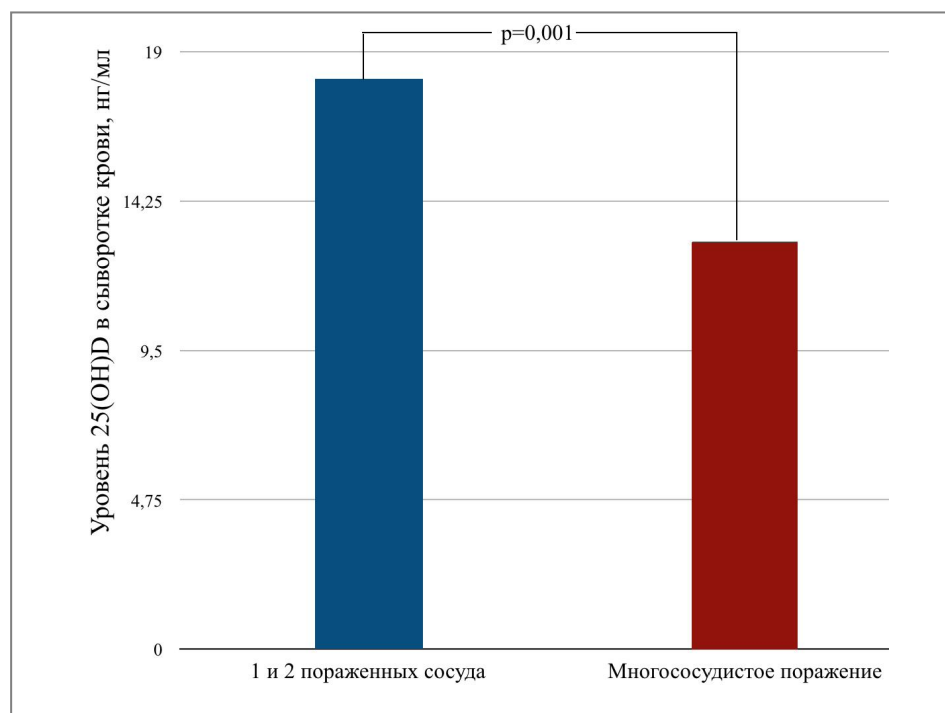


Рисунок 8 – Уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца с различным количеством пораженных коронарных артерий

Выраженный дефицит 25(OH)D чаще выявлялся у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, чем с однососудистым и двухсосудистым поражением ( $p=0,001$ ) (таблица 14).

У больных с выраженным дефицитом 25(OH)D вероятность развития многососудистого поражения коронарных артерий в 7 раз выше, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(OH)D (OR=7,10; 95% ДИ: 3,22÷15,63,  $p=0,001$ ). Встречаемость дефицита 25(OH)D не различалась у больных ИБС с разным количеством пораженных коронарных артерий ( $p>0,05$ ) (таблица 14).

У пациентов без дефицита 25(OH)D чаще выявлялось однососудистое и двухсосудистое поражение коронарного русла, чем многососудистое (у 44 (40,8%) и у 13 (12,8%), соответственно;  $p=0,001$ ). При проведении статистического анализа установлено, что у больных ИБС с отсутствием дефицита 25(OH)D риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D (OR=0,21; 95%ДИ: 0,13÷0,36,  $p=0,001$ ).

Таблица 14 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца с различным количеством пораженных коронарных сосудов

Больные ИБС с различным количеством пораженных сосудов	Выраженный дефицит 25(ОН)D (<10 нг/мл) (n=49)	Дефицит 25(ОН)D ( $\geq 10$ и <20 нг/мл) (n=104)	Недостаточность 25(ОН)D ( $\geq 20$ и <30 нг/мл) (n=49)	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл) (n=8)
Больные ИБС с многососудистым поражением (n=102)	40 (39,2%)	49 (48,0%)	12 (11,8%)	1 (1,0%)
Больные ИБС с однососудистым и двухсосудистым поражением (n=108)	9 (8,3%)	55 (50,9%)	37 (34,3%)	7 (6,5%)
p	0,001	0,68	0,001	
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей количества пораженных коронарных артерий у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D (критерий Хи-квадрат).				

Таким образом, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС ниже, чем у пациентов из группы сравнения без ИБС и у пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше. Выраженный дефицит 25(ОН)D чаще выявлялся у больных ИБС с ожирением, чем с нормальной массой тела.

У людей с выраженным дефицитом 25(ОН)D риск ИБС выше, чем у людей без выраженного дефицита 25(ОН)D. Наличие выраженного дефицита 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ИМ у больных ИБС. У больных с выраженным дефицитом 25(ОН)D вероятность развития многососудистого поражения коронарных артерий в 7 раз выше, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(ОН)D. А у больных ИБС с отсутствием дефицита 25(ОН)D риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у больных с дефицитом 25(ОН)D.

## Глава 4

***TaqI*, *BsmI* и *ApaI* ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО  
ВОЗРАСТА, ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ 25(OH)D И ОСОБЕННОСТИ  
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**4.1 *TaqI* (rs731236) вариант гена рецептора витамина D  
у больных ишемической болезнью сердца**

Распределение *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ИБС и в группе сравнения не различались ( $p>0,05$ ) (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена рецептора витамина D (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группы обследованных	Генотипы (n,%)			Аллели	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Больные ИБС (n=410)	140 (34,2%)	187 (45,6%)	83 (20,2%)	0,57	0,43
Группа сравнения без ИБС (n=320)	107 (33,4%)	157 (49,1%)	56 (17,5%)	0,58	0,42
р	>0,05			>0,05	

Примечание – р – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца (критерий Хи-квадрат).

Не выявлено различий встречаемости *TT*, *Tt* и *tt* генотипов *T* и *t* аллелей гена *VDR* у мужчин и женщин больных ИБС и в группе сравнения без ИБС ( $p>0,05$ ).

Не выявлено различий встречаемости *TT*, *Tt*, *tt* генотипов, *T* и *t* аллелей изучаемого гена (*TaqI* вариант, rs731236) у больных ИБС с дебютом заболевания

в различном возрасте, и в группах сравнения без ИБС, сопоставимого возраста ( $p>0,05$ ).

Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ИБС с наличием или отсутствием ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, курения, ожирения и избыточной массы тела не различалось ( $p>0,05$ ).

*tt* генотип гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) реже выявлялся у больных ИБС с СД 2 типа, чем у пациентов без СД 2 типа (8,2 % и 23,0%, соответственно;  $p=0,005$ ) При проведении статистического анализа установлено, что у больных ИБС, имеющих *tt* генотип гена *VDR* риск СД 2 типа ниже, чем у больных ИБС с другими генотипами (*TT* и *Tt* генотипы) (OR=0,30; 95%ДИ:0,12÷0,71,  $p=0,006$ ).

Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) не различались в группах больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и в группе сравнения без ишемической болезни сердца с СД 2 типа ( $p>0,05$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена рецептора витамина D (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Больные ИБС и СД 2 типа (n=74)	32 (43,2%)	36 (48,6%)	6 (8,2%)	0,60	0,40
Группа сравнения без ИБС с СД 2 типа (n=57)	20 (35,1%)	29 (50,9%)	8 (14,0%)	0,61	0,39
<i>p</i>	>0,05			>0,05	
Примечание – <i>p</i> – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения без ИБС с сахарного диабета 2 типа; СД – сахарный диабет.					



Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) не различались в группах сравнения без ИБС с СД 2 типа и без него ( $p>0,05$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена рецептора витамина D (*TaqI* (rs731236) вариант) в группе сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Группа сравнения без ИБС и без СД 2 типа (n=263)	58 22,1%	121 46,0%	84 31,9%	0,45	0,55
Группа сравнения без ИБС с СД 2 типа (n=57)	20 (35,1%)	29 (50,9%)	8 (14,0%)	0,61	0,39
p	>0,05			>0,05	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения без ИБС с сахарного диабета 2 типа; СД – сахарный диабет.

Средние значения ИМТ у больных ИБС, имеющих различные генотипы *TaqI* варианта гена *VDR* не различались: *TT* генотип гена *VDR* -  $27,99\pm 4,67$  кг/м<sup>2</sup>, *Tt* генотип –  $28,51\pm 4,54$  кг/м<sup>2</sup>, *tt* генотип –  $27,29\pm 4,59$  кг/м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ). Уровень глюкозы сыворотки крови не различался у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) (*TT* генотип –  $6,18\pm 1,61$  ммоль/л, *Tt* генотип –  $6,02\pm 1,52$  ммоль/л, *tt* генотип –  $5,79\pm 1,29$  ммоль/л;  $p>0,05$ ).

Уровни ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ у больных ИБС, имеющих *TT*, *Tt*, *tt* генотипы гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) не различались ( $p>0,05$ ).

Таким образом, распределение генотипов *TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения не различается. Вместе с тем, наличие *tt* генотипа гена *VDR* ассоциируется со снижением риска СД 2 типа только у больных ИБС.

## 4.2 *BsmI* (rs1544410) вариант гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца

### 4.2.1 Распределение генотипов и встречаемость аллелей *BsmI* (rs1544410) варианта гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Среди больных ИБС было достоверно больше человек, имеющих *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR*, чем в группе сравнения ( $p=0,001$   $p=0,04$ ) (таблица 18). Установлено, что у людей с *bb* генотипом гена *VDR*, риск ИБС в 1,99 раз выше, чем у людей с *BB* и *Bb* генотипами (OR=1,99; 95% ДИ: 1,46÷2,69,  $p=0,001$ ), а у носителей *b* аллеля риск ИБС в 1,47 раз выше, чем у обследованных, имеющих *B* аллель (OR=1,47; 95% ДИ: 1,01÷2,14,  $p=0,046$ ).

Таблица 18 – Распределение *BB*, *Bb* и *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* (rs1544410) вариант) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группы обследованных	Генотипы (n, %)			Аллели	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные ИБС (n=410)	64 (15,6%)	150 (36,6%)	196 (47,8%)	0,34	0,66
Группа сравнения без ИБС (n=320)	69 (21,6%)	150 (46,9%)	101(31,5%)	0,45	0,55
p	0,04	0,006	0,001	0,04	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца.

Не выявлено различий встречаемости *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и *B* и *b* аллелей гена *VDR* у мужчин и женщин больных ИБС и в группе сравнения без ИБС ( $p>0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение *BB*, *Bb* и *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант (rs1544410)) у мужчин и женщин больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
1. Больные ИБС (мужчины) (n=349)	52 (14,9%)	133 (38,1%)	164 (47,0%)	0,34	0,66
2. Больные ИБС (женщины) (n=61)	12 (19,7%)	17 (27,9%)	32 (52,4%)	0,34	0,66
р	>0,05			>0,05	
3. Группа сравнения без ИБС (мужчины) (n=237)	47 (19,8%)	114 (48,1%)	76 (32,1%)	0,44	0,56
4. Группа сравнения без ИБС без ИБС (женщины) (n=83)	22 (26,5%)	36 (43,4%)	25 (30,1%)	0,48	0,52
р	>0,05			>0,05	
Примечание – р – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца различного пола (критерий Хи-квадрат).					

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялся *bb* генотип (*BsmI* вариант) гена *VDR*, чем у обследованных из группы сравнения без ИБС сопоставимого возраста (таблица 20).

Таблица 20 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант (rs1544410)) у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

Группа обследованных	Встречаемость генотипов гена VDR			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=50)	8 (16,0%)	10 (20,0%)	32 (64,0%)	0,26	0,74
2. Группа сравнения без ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=36)	9 (25,0%)	15 (41,7%)	12 (33,3%)	0,48	0,52
$p_{(1,2)}$	0,30	0,03	0,003	0,0006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет (n=190)	19 (10,0%)	77 (40,5%)	94 (49,5%)	0,30	0,70
4. Группа сравнения без ИБС в возрасте 46-59 лет (n=95)	23 (24,2%)	36 (37,9%)	36 (37,9%)	0,43	0,57
$p_{(3,4)}$	0,002	0,67	0,02	0,02	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=170)	37 (21,8%)	63 (37,0%)	70 (41,2%)	0,40	0,60
6. Группа сравнения без ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=189)	37 (19,6%)	99 (52,4%)	53 (28,0%)	0,46	0,54
$p_{(5,6)}$	0,61	0,004	0,003	0,08	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n=360)	56 (15,6%)	140 (38,9%)	164 (45,5%)	0,35	0,65
8. Группа сравнения без ИБС старше 45 лет (n=283)	60 (21,2%)	134 (47,3%)	89 (31,5%)	0,45	0,55
$p_{(7,8)}$	0,07	0,03	0,00008	0,04	
$p_{(1,7)}$	0,94	0,01	0,006	0,047	
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС с различным возрастом дебюта заболевания.					

Наличие *bb* генотипа гена *VDR* ассоциировано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 60 лет и старше (OR=3,56; 95% ДИ: 1,44÷8,76,  $p=0,006$  и OR=1,78; 95% ДИ: 1,15÷2,78,  $p=0,01$ , соответственно) (рисунок 9), но не связано с увеличением риска дебюта заболевания в возрасте 46–59 лет (OR=1,60; 95% ДИ: 0,97÷2,65,  $p=0,07$ ) (рисунок 9).

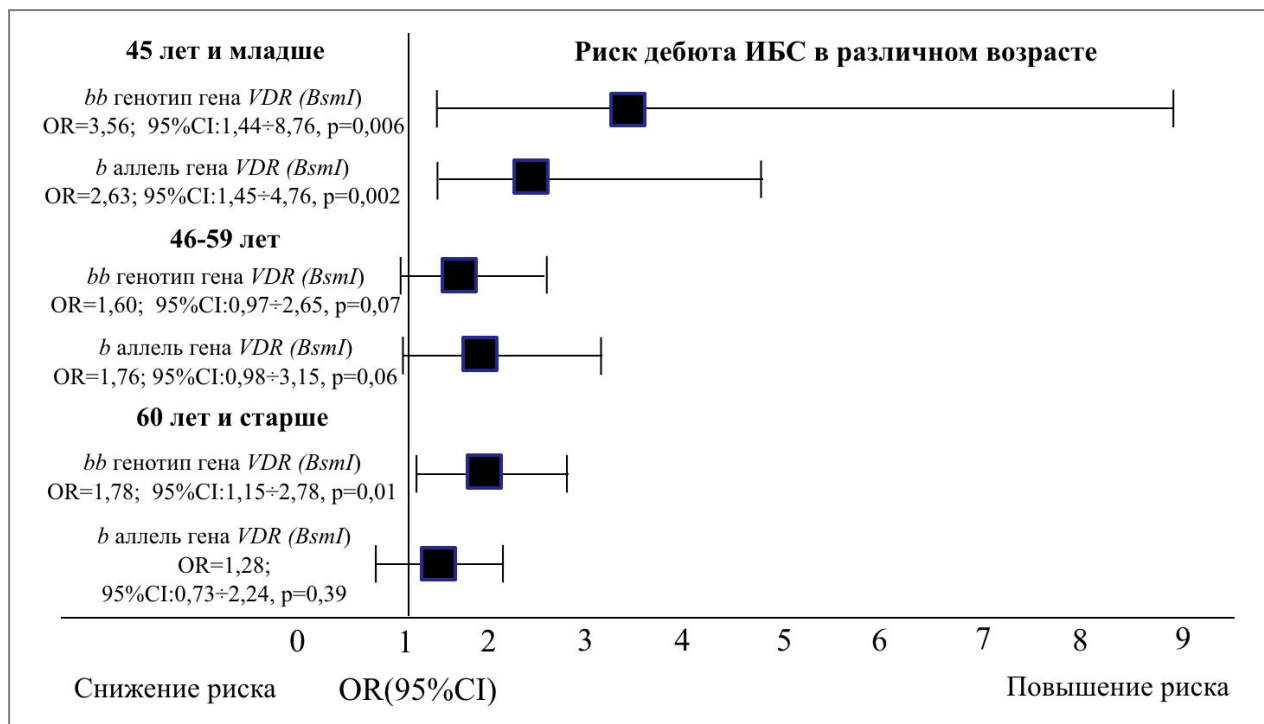


Рисунок 9 – Риск дебюта ишемической болезни сердца в различном возрасте у обследованных, имеющих *BB*, *Bb*, *bb* генотипы гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант)

*b* аллель исследуемого гена выявлялся чаще у обследованных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46-59 лет, чем у пациентов из группы сравнения сопоставимого возраста ( $p=0,0006$ ;  $p=0,02$ ) (таблица 20), при этом наличие *b* аллеля гена *VDR* было связано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше (OR=2,63; 95% ДИ: 1,45÷4,76,  $p=0,002$ ) (рисунок 9), но не было ассоциировано с увеличением риска дебюта ИБС в возрасте 46-59 лет (OR=1,76; 95% ДИ: 0,98÷3,15,  $p=0,06$ ). *bb* генотип гена *VDR* (*BsmI* вариант) и *b* аллель выявлялись чаще у больных ИБС с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет ( $p=0,006$ ;

$p=0,047$ , соответственно) (таблица 20). Таким образом, наличие *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* было ассоциировано с повышением риска ИБС и дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше.

**4.2.2 Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов  
и встречаемость аллелей *BsmI* варианта гена рецептора витамина D  
у больных ишемической болезнью сердца,  
имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ИБС с наличием или отсутствием ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, ожирения и избыточной массы тела не различалось ( $p>0,05$ ) (таблица 21). Среди обследованных пациентов, имеющих *bb* генотип гена *VDR*, выявлено больше курящих, чем некурящих ( $p=0,001$ ) (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных с наличием или отсутствием традиционных факторов риска ишемической болезни сердца

Традиционные факторы риска ИБС	Генотип <i>BsmI</i> варианта гена <i>VDR</i>		
	<i>BB</i> (n=64)	<i>Bb</i> (n=150)	<i>bb</i> (n=196)
Больные ИБС и ГБ (n=387)	59 (15,2%)	143 (37,0%)	185 (47,8%)
Больные ИБС без ГБ (n=23)	5 (21,7%)	7 (30,4%)	11 (47,9%)
p	0,41	0,53	0,99
Больные ИБС с отягощенным семейным анамнезом (n=49)	7 (14,3%)	20 (40,8%)	22 (44,9%)
Больные ИБС без семейного анамнеза ИБС (n=361)	57 (15,8%)	130 (36,0%)	174 (48,2%)
p	0,79	0,51	0,67

## Продолжение таблицы 21

Традиционные факторы риска ИБС	Генотип <i>BsmI</i> варианта гена <i>VDR</i>		
	<i>BB</i> (n=64)	<i>Bb</i> (n=150)	<i>bb</i> (n=196)
Больные ИБС, курящие (n=271)	35 (12,9%)	95 (35,1%)	141 (52,0%)
Больные ИБС, некурящие (n=139)	29 (20,9%)	55 (39,55%)	55 (39,55%)
p	0,04	0,37	0,001
Больные ИБС с ожирением/ ИЗМТ (n=279)	43 (15,4%)	101 (36,2%)	135 (48,4%)
Больные ИБС с нормальной массой тела (n=131)	21 (16,0%)	49 (37,4%)	61 (46,6%)
p	0,87	0,81	0,73
Больные ИБС с СД 2 типа (n=74)	4 (5,4%)	34 (45,9%)	36 (48,7%)
Больные ИБС без СД 2 типа (n=336)	59 (17,6%)	136 (40,5%)	141 (41,9%)
p	0,009	0,39	0,29
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности при сравнении групп больных с традиционными факторами риска ИБС и с различными генотипами <i>TaqI</i> варианта гена рецептора витамина D; ИЗМТ – избыточная масса тела; СД – сахарный диабет.			

У больных ИБС с СД 2 типа реже выявлялся *BB* генотип гена *VDR*, чем у пациентов без сопутствующего СД 2 типа ( $p=0,009$ ) (таблица 21). При этом у больных ИБС, имеющих *BB* генотип гена *VDR* риск СД 2 типа был ниже, чем у носителей других генотипов гена *VDR* ( $OR=0,27$ ; 95% ДИ:  $0,09 \div 0,76$ ,  $p=0,01$ ). Не выявлено различий встречаемости *Bb* и *bb* генотипов гена *VDR* у больных ИБС с СД 2 типа и у пациентов без сопутствующего СД 2 типа ( $p>0,05$ ) (таблица 21).

*BB* генотип гена *VDR* реже выявлялся у больных ИБС с СД 2 типа, чем у пациентов из группы сравнения с СД 2 типа ( $p=0,007$ ) (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные СД 2 типа и ИБС (n=74)	4 (5,4%)	34 (45,9%)	36 (48,7%)	0,28	0,72
Больные СД 2 типа из группы сравнения без ИБС (n=57)	12 (21,1%)	28 (49,1%)	17 (29,8%)	0,45	0,55
p	0,007	0,72	0,03	0,01	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена *VDR* при сравнении группы больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и группы сравнения без ишемической болезни сердца с СД 2 типа.

Среди больных ИБС с СД 2 типа чаще встречались носители *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR*, чем среди пациентов из группы сравнения с СД 2 типа ( $p=0,03$  и  $p=0,01$ ; соответственно) (таблица 22). При этом наличие *bb* генотипа гена *VDR* было связано с повышением риска СД 2 типа у больных ИБС (OR=2,23; 95% ДИ: 1,08÷4,62,  $p=0,03$ ).

Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) в группе сравнения без ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа не различалось (таблица 23). Вероятно, это свидетельствует о том, что только у больных ИБС наличие *bb* генотипа гена *VDR* связано с повышением риска СД 2 типа.

Средние значения ИМТ у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* были сопоставимы (*BB* генотип –  $27,73 \pm 4,75$  кг/м<sup>2</sup>, *Bb* генотип –  $28,09 \pm 4,46$  кг/м<sup>2</sup>, *bb* генотип –  $28,35 \pm 4,66$  кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). Уровень глюкозы сыворотки крови не различался у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410) вариант) (*BB* генотип –  $5,53 \pm 1,14$  ммоль/л, *Bb* генотип –  $6,14 \pm 1,54$  ммоль/л, *bb* генотип –  $6,10 \pm 1,57$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ).



Таблица 23 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) в группе сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные из группы сравнения без СД 2 типа и без ИБС (n=263)	57 (21,7%)	122 (46,4%)	84 (31,9%)	0,35	0,65
Больные из группы сравнения с СД 2 типа без ИБС (n=57)	12 (21,1%)	28 (49,1%)	17 (29,8%)	0,45	0,55
р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Примечание – р – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена <i>VDR</i> при сравнении группы больных без ишемической болезни сердца с СД 2 типа и без СД 2 типа.					

У больных ИБС, имеющих *bb* генотип гена *VDR*, отмечался более низкий уровень ХС ЛПВП, чем у обследованных пациентов с другими генотипами гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) ( $p=0,002$ ). Уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *BB*, *Bb*, *bb* генотипы гена *VDR* не различались ( $p>0,05$ ) (таблица 24).

Таблица 24 – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *BB*, *Bb*, *bb* генотипы гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410)

Генотип	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
<i>BB</i> (n=64)	4,90±1,22	2,79±1,25	1,28±0,49	1,78±0,78
<i>Bb</i> (n=150)	4,82±1,13	2,78±1,07	1,25±0,42	1,78±0,87
<i>bb</i> (n=196)	4,94±1,30	2,86±1,06	1,10±0,33	1,78±0,92
р	0,70	0,84	0,002	0,99
Примечание – р – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различными генотипами <i>BsmI</i> варианта гена рецептора витамина D; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.				

Таким образом, наличие *bb* генотипа гена *VDR* ассоциировано с повышением риска ИБС и дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше. Наличие *bb* генотипа гена *VDR* связано с повышением риска СД 2 типа только у больных ИБС. У больных ИБС, имеющих *bb* генотип гена *VDR*, отмечается более низкий уровень ХС ЛПВП, чем у обследованных пациентов с другими генотипами гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410).

### **4.3 *ApaI* (rs7975232) вариант гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца**

#### ***4.3.1 Распределение генотипов и встречаемость аллелей *ApaI* (rs7975232) варианта гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца***

Генотип *aa* гена *VDR* чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения ( $p=0,002$ ). При проведении статистического анализа установлено, что риск ИБС у носителей генотипа *aa* гена *VDR* выше, чем у носителей других генотипов данного гена ( $OR=1,71$ ; 95% ДИ:  $1,24\div 2,41$ ,  $p=0,002$ ). Не выявлено различий встречаемости аллелей *A* и *a* гена *VDR* у больных ИБС и обследованных из группы сравнения ( $p>0,05$ ) (таблица 25).

Не выявлено различий встречаемости *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и *A* и *a* аллелей *ApaI* варианта гена *VDR* у мужчин и женщин больных ИБС и группы сравнения ( $p>0,05$ ) (таблица 26).

Таблица 25 – Распределение *AA*, *Aa* и *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*Apal* (rs7975232)) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группы обследованных	Генотипы (n, %)			Аллели	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные ИБС (n=410)	74 (18,0%)	197 (48,1%)	139 (33,9%)	0,42	0,58
Группа сравнения без ИБС (n=320)	75 (23,4%)	171 (53,5%)	74 (23,1%)	0,50	0,50
<i>p</i>	0,07	0,15	0,002	0,26	

Примечание – *p* – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца.

Таблица 26 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*Apal* (rs7975232) вариант) у мужчин и женщин больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
1. Больные ИБС (мужчины) пола (n=349)	63 (18,0%)	171 (49,0%)	115 (33,0%)	0,43	0,57
2. Больные ИБС (женщины) (n=61)	11 (18,0%)	26 (42,6%)	24 (39,4%)	0,39	0,61
<i>p</i>	>0,05			>0,05	
3. Группа сравнения без ИБС (мужчины) (n=237)	53 (22,4%)	132 (55,7%)	52 (21,9%)	0,50	0,50
4. Группа сравнения без ИБС (женщины) (n=83)	22 (26,5%)	39 (47,0%)	22 (26,5%)	0,50	0,50
<i>p</i>	>0,05			>0,05	

Примечание – *p* – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца различного пола (критерий Хи-квадрат).

У больных ИБС с дебютом заболевания во всех возрастных группах чаще выявлялся *aa* генотип (*ApaI* вариант, rs7975232) гена *VDR*, чем у обследованных из групп сравнения без ИБС сопоставимого возраста (таблица 27).

Таблица 27 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=50)	6 (12,0%)	20 (40,0%)	24 (48,0%)	0,32	0,68
2. Группа сравнения без ИБС в возрасте 45 лет и младше (n=36)	8 (22,2%)	19 (52,8%)	9 (25,0%)	0,49	0,51
$p_{(1,2)}$	0,21	0,24	0,02	0,006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет (n=190)	23 (12,1%)	98 (51,6%)	69 (36,3%)	0,38	0,62
4. Группа сравнения без ИБС в возрасте 46-59 лет (n=95)	25 (26,3%)	43 (45,3%)	27 (28,4%)	0,49	0,51
$p_{(3,4)}$	0,003	0,32	0,04	0,03	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=170)	45 (26,5%)	79 (46,5%)	46 (27,0%)	0,50	0,50
6. Группа сравнения без ИБС в возрасте 60 лет и старше (n=189)	43 (22,8%)	108 (57,1%)	38 (20,1%)	0,51	0,49
$p_{(5,6)}$	0,41	0,04	0,03	0,11	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n=360)	68 (18,9%)	177 (49,2%)	115 (31,9%)	0,43	0,57
8. Группа сравнения без ИБС в возрасте старше 45 лет (n=283)	68 (24,0%)	150 (53,0%)	65 (23,0%)	0,51	0,49
$p_{(7,8)}$	0,11	0,33	0,003	0,06	
$p_{(1,7)}$	0,24	0,23	0,01	0,06	

Примечание –  $p$  – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста.

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чаще выявлялся *aa* генотип гена *VDR* (*ApaI* вариант), чем у пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет ( $p=0,01$ ) (таблица 27). Установлено, что у носителей *aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* риск ИБС в возрасте 45 лет и младше выше, чем у носителей других генотипов и аллеля *A* гена *VDR* ( $OR=2,77$ ;  $95\%ДИ:1,09\div7,06$ ,  $p=0,03$  и  $OR=2,04$ ;  $95\%ДИ:1,15\div3,62$ ,  $p=0,01$ , соответственно), но наличие *aa* генотипа и *a* аллеля не связано с увеличением риска заболевания в других возрастных группах.

**4.3.2 Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость аллелей *A* и *a* гена рецептора витамина D (*ApaI* (*rs7975232*) вариант) у больных ишемической болезнью сердца, имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов гена *VDR* не различалось у больных, имеющих и не имеющих таких факторов риска ИБС, как ГБ, семейный анамнез ИБС, ожирение и избыточная масса тела ( $p>0,05$ ) (таблица 28). Среди больных ИБС, имеющих *aa* генотип гена *VDR*, было больше курящих пациентов, чем не курящих ( $p=0,02$ ).

Таблица 28 – Встречаемость *AA*, *Aa*, *aa* генотипов гена рецептора витамина D (*ApaI* (*rs7975232*) вариант) у больных с традиционными факторами риска ишемической болезни сердца

Традиционные факторы риска ИБС	Генотип <i>ApaI</i> варианта гена <i>VDR</i>		
	<i>AA</i> (n=74)	<i>Aa</i> (n=197)	<i>aa</i> (n=139)
Больные ИБС и ГБ (n=387)	70 (18,1%)	185 (47,8%)	132 (34,1%)
Больные ИБС без ГБ (n=23)	4 (17,4%)	12 (52,2%)	7 (30,4%)
p	0,93	0,68	0,72

## Продолжение таблицы 28

Традиционные факторы риска ИБС	Генотип <i>ApaI</i> варианта гена <i>VDR</i>		
	<i>AA</i> (n=74)	<i>Aa</i> (n=197)	<i>aa</i> (n=139)
Больные ИБС с отягощенным семейным анамнезом (n=49)	8 (16,3%)	23 (47,0%)	18 (36,7%)
Больные ИБС без семейного анамнеза ИБС (n=361)	66 (18,3%)	174 (48,2%)	121 (33,5%)
p	0,74	0,87	0,66
Больные ИБС, курящие (n=271)	41 (15,1%)	130 (48,0%)	100 (36,9%)
Больные ИБС, некурящие (n=139)	33 (23,7%)	67 (48,2%)	39 (28,1%)
p	0,03	0,97	0,07
Больные ИБС с ожирением/ ИЗМТ (n=279)	56 (20,0%)	128 (45,9%)	95 (34,1%)
Больные ИБС с нормальной массой тела (n=131)	18 (13,7%)	69 (52,7%)	44 (33,6%)
p	0,12	0,20	0,93
Больные ИБС с СД 2 типа (n=74)	8 (10,8%)	36 (48,6%)	30 (40,6%)
Больные ИБС без СД 2 типа (n=336)	69 (20,5%)	172 (51,2%)	95(28,3%)
p	0,05	0,69	0,005
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности при сравнении групп больных с традиционными факторами риска ИБС и с различными генотипами <i>TaqI</i> варианта гена рецептора витамина D; ИЗМТ – избыточная масса тела; СД – сахарный диабет.			

Выявлена тенденция к снижению встречаемости *AA* генотипа гена *VDR* (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ИБС с СД 2 типа по сравнению с его встречаемостью у о пациентов без сопутствующего СД 2 типа ( $p=0,05$ ). Не выявлено различий встречаемости *Aa* генотипа, *A* и *a* аллелей гена *VDR* у больных ИБС с СД 2 типа и у обследованных пациентов без сопутствующего СД 2 типа ( $p>0,05$ ) (таблица 28). У больных ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще выявлялся *aa* генотип гена *VDR* по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов без сопутствующего СД 2 типа ( $p=0,04$ ) (таблица 28). При проведении статистического анализа установлено, что у больных ИБС, имеющих *aa* генотип

гена *VDR* риск СД 2 типа выше, чем у больных ИБС с другими генотипами гена *VDR* (OR=1,73; 95%ДИ:1,03÷2,91, p=0,04).

*AA* генотип гена *VDR* реже выявлялся у больных ИБС с СД 2 типа, чем у пациентов из группы сравнения без ИБС с СД 2 типа (p=0,02) (таблица 29).

Таблица 29 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные СД 2 типа и ИБС (n=74)	8 (10,8%)	36 (48,6%)	30 (40,6%)	0,35	0,65
Больные СД 2 типа из группы сравнения без ИБС (n=57)	15 (26,3%)	33 (57,9%)	9 (15,8%)	0,54	0,46
p	0,02	0,29	0,003	0,007	
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена <i>VDR</i> при сравнении группы больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа.					

Среди больных ИБС с СД 2 типа было больше людей с *aa* генотипом и *a* аллелью гена *VDR*, чем среди пациентов из группы сравнения с СД 2 типа (p=0,003 и p=0,007, соответственно) (таблица 29). При этом у больных ИБС с наличием *aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* риск СД 2 типа был выше, чем в группе сравнения без ИБС (OR=3,64; 95% ДИ: 1,55÷8,51, p=0,003; OR=2,18; 95% ДИ: 1,23÷3,85, p=0,007, соответственно).

Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) в группах сравнения с СД 2 типа и без СД 2 типа не различались (таблица 30). Таким образом наличие

*aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* ассоциируется с повышением риска СД 2 типа только у больных ИБС.

Таблица 30 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) в группах сравнения с сахарным диабетом 2 типа без сахарного диабета 2 типа

Группа Обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные из группы сравнения без ИБС и без СД 2 типа (n=263)	61 (23,2%)	138 (52,5%)	64 (24,3%)	0,49	0,51
Больные СД 2 типа из группы сравнения без ИБС (n=57)	14 (24,6%)	33 (57,9%)	10 (17,5%)	0,54	0,46
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена *VDR* при сравнении группы сравнения без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Средние значения ИМТ у больных ИБС, имеющих различные генотипы *ApaI* (rs7975232) варианта гена *VDR* не различались (*AA* генотип –  $28,28 \pm 5,78$  кг/м<sup>2</sup>, *Aa* генотип –  $28,05 \pm 3,89$  кг/м<sup>2</sup>, *aa* генотип –  $28,24 \pm 9,65$  кг/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ). Уровень глюкозы сыворотки крови не различался у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*ApaI* (rs7975232) вариант) (*AA* генотип –  $5,91 \pm 1,45$  ммоль/л, *Aa* генотип –  $5,97 \pm 1,31$  ммоль/л, *aa* генотип –  $6,18 \pm 1,81$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). У больных ИБС, имеющих *aa* генотип гена *VDR* уровень ХС ЛПВП ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих *AA* генотип гена *VDR* ( $1,04 \pm 0,04$  ммоль/л и  $1,30 \pm 0,43$  ммоль/л, соответственно;  $p = 0,03$ ) (таблица 31). Уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ у больных ИБС, имеющих *AA*, *Aa*, *aa* генотипы гена *VDR* не различались ( $p > 0,05$ ) (таблица 31).



Таблица 31 – Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *AA*, *Aa*, *aa* генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант)

Генотип	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
<i>AA</i> (n=74)	4,84±1,28	2,68±1,26	1,30±0,43*	1,83±0,92
<i>Aa</i> (n=197)	4,90±1,19	2,88±1,09	1,18±0,41	1,74±0,81
<i>aa</i> (n=139)	4,95±0,23	2,92±0,15	1,04±0,04*	1,71±0,13
p	>0,05	>0,05	0,03*	>0,05

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с различными генотипами *ApaI* варианта гена рецептора витамина D; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; p\* – достоверность различий уровней холестерина липопротеинов высокой плотности у больных ИБС, имеющих *AA* и *aa* генотипы гена рецептора витамина D.

Таким образом, установлено, что риск ИБС в возрасте 45 лет и младше выше у носителей генотипа *aa* и аллеля *a* гена *VDR*, чем у носителей других генотипов данного гена, у больных ИБС, имеющих *aa* генотип и аллеля *a* гена *VDR* риск СД 2 типа выше, чем у больных ИБС с другими генотипами гена *VDR*. У больных ИБС, имеющих *aa* генотип гена *VDR* уровень ХС ЛПВП ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих *AA* генотип гена *VDR*.

**4.4 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *TT, Tt, tt, BB, Bb, bb, AA, Aa, aa* генотипы гена гена рецептора витамина D (*TaqI, BsmI, ApaI* вариант)**

**4.4.1 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *TT, Tt, tt* генотипы гена рецептора витамина D (*TaqI (rs731236)* вариант)**

Распределение *TT, Tt, tt* генотипов и встречаемость *T* и *t* аллелей гена рецептора витамина D (*TaqI (rs731236)* вариант) у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания с инфаркта миокарда или со стенокардии не различались ( $p>0,05$ ).

Не выявлено различий встречаемости генотипов и аллелей изучаемого варианта гена *VDR* у пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет и в возрасте 60 лет и старше ( $p>0,05$ ), у больных ИБС с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q, у больных ИБС с различным количеством ИМ и без ИМ ( $p>0,05$ ), у больных с различными функциональными классами стенокардии напряжения ( $p>0,05$ ). Встречаемость *TT, Tt, tt* генотипов, *T* и *t* аллелей изучаемого гена у пациентов с дебютом ИМ в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения сопоставимого возраста была сопоставима ( $p>0,05$ ).

Таким образом, наличие различных генотипов *TaqI (rs731236)* варианта гена рецептора витамина D не оказывает влияние на клинические особенности ИБС.

**4.4.2 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *BB*, *Bb*, *bb* генотипы, *B* и *b* аллели гена рецептора витамина D (*BsmI* (*rs1544410*) вариант)**

*bb* генотип гена *VDR* (*BsmI* вариант, *rs1544410*) выявлялся чаще у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ, чем при дебюте со стенокардии ( $p=0,005$ ) (таблица 32). Носительство *bb* генотипа гена *VDR* у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии ( $OR=1,78$ ; 95% ДИ:  $1,19 \div 2,66$ ,  $p=0,005$ ).

Таблица 32 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* (*rs1544410*) вариант) у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания с инфаркта миокарда или со стенокардии

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные с дебютом ИБС с ИМ (n=163)	16 (9,8%)	55 (33,8%)	92 (56,4%)	0,27	0,73
Больные с дебютом ИБС со стенокардии (n=247)	48 (19,4%)	95 (38,5%)	104 (42,1%)	0,39	0,61
p	0,009	0,33	0,005	0,07	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС с различными формами дебюта ИБС; ИМ – инфаркт миокарда.

У больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше чаще встречался *bb* генотип гена *VDR*, чем у пациентов с развитием ИМ в возрасте старше 45 лет ( $p=0,03$ ) (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в различном возрасте

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
1. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=46)	5 (10,9%)	9 (19,6%)	32 (69,5%)	0,21	0,79
2. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 46–59 лет (n=139)	11 (7,9%)	47 (33,8%)	81 (58,3%)	0,25	0,74
3. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше (n=104)	15 (14,4%)	43 (41,4%)	46 (44,2%)	0,36	0,64
4. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте старше 45 лет (n=243)	26 (10,7%)	90 (37,0%)	127 (52,3%)	0,31	0,69
$p_{(1,2,3)}$	0,03			0,04	
$p_{(1,4)}$	>0,05		0,03	0,04	
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом развития инфаркта миокарда; ИМ – инфаркт миокарда.					

Установлено, что при наличии *bb* генотипа риск ИМ в возрасте 45 лет и младше выше, чем при других генотипах (ОР=2,09; 95% ДИ: 1,06÷4,11,  $p=0,03$ ). Более того, *bb* генотип гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) выявлялся чаще у пациентов с развитием ИМ в молодом возрасте, чем в группе сравнения в возрасте 45 лет и младше ( $p=0,0001$ ) (таблица 34), и его наличие ассоциировалось с повышением риска ИМ в возрасте 45 лет и младше (ОР=5,11; 95% ДИ: 1,91÷13,66,  $p=0,001$ ).

*b* аллель гена *VDR* чаще выявлялся у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, чем у обследованных пациентов с развитием ИМ в возрасте 46 лет и старше (0,79 и 0,69, соответственно;  $p=0,04$ ), но его наличие не было связано с повышением риска ИМ в возрасте 45 лет и младше (ОР=1,69; 95% ДИ: 0,89÷3,21,  $p>0,05$ ). Более того, *b* аллель гена *VDR* встречался чаще у больных

ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью в группе сравнения без ИБС сопоставимого возраста ( $p=0,0004$ ) (таблица 34), при этом наличие *b* аллеля гена *VDR* ассоциировано с повышением риска ИМ в возрасте 45 лет и младше ( $OR=4,68$ ; 95% ДИ:  $1,92\div 10,44$ ,  $p=0,0004$ ).

Таблица 34 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные ИБС с ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=39)	4 (10,3%)	8 (20,5%)	27 (69,2%)	0,21	0,79
Группа сравнения сопоставимого возраста без ИБС (n=36)	8 (22,2%)	17 (47,2%)	11 (30,6%)	0,45	0,55
<i>p</i>	>0,05		0,001	0,001	

Примечание – *p* – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и группы сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста; ИМ – инфаркт миокарда.

Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) не различались у больных с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q ( $p>0,05$ ), у больных ИБС с различными ФК стенокардии напряжения ( $p>0,05$ ). При анализе распределения различных генотипов *BsmI* (rs1544410) варианта гена *VDR* у больных ИБС с ИМ в анамнезе и без него установлено, что *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* выявлялись чаще у больных ИБС, перенесших ИМ, по сравнению с их встречаемостью у пациентов без анамнестических сведений об ИМ (у 159 (55,0%) и у 37 (30,6%) человек, соответственно;  $p=0,001$ ; встречаемость аллелей: 0,70 и 0,54, соответственно;

$p=0,02$ ). Риск ИМ у больных ИБС, имеющих *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* был выше, чем у больных ИБС – носителей других генотипов и *B* аллеля *BsmI* варианта гена *VDR* (ОР=2,78; 95% ДИ: 1,77÷4,36,  $p=0,001$  и ОР=1,99; 95% ДИ: 1,11÷3,55,  $p=0,02$ ; соответственно).

Таким образом, наличие определенных генотипов *BsmI* варианта гена *VDR* ассоциировалось с особенностями течения ИБС. Так носительство *bb* генотипа гена *VDR* у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии, с повышением риска ИМ, в том числе в возрасте 45 лет и младше.

#### **4.4.3 Особенности клинического течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *AA*, *Aa*, *aa* генотипы, *A* и *a* аллели гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант)**

*aa* генотип гена *VDR* (*ApaI* (rs7975232) вариант) выявлялся чаще у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ, чем при дебюте со стенокардии (у 67 (41,1%) и у 72 (29,2%) человек, соответственно;  $p=0,01$ ). При проведении статистического анализа было установлено, что у носителей *aa* генотипа гена *VDR* (*ApaI* вариант) риск дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии был выше, чем у носителей других генотипов данного варианта гена *VDR* (ОР=1,70; 95% ДИ: 1,12÷2,57,  $p=0,01$ ).

Не выявлено различий встречаемости *A* и *a* аллелей изучаемого гена у пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет и в возрасте 60 лет и старше ( $p>0,05$ ) (таблица 35).

Среди больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше было больше носителей *aa* генотипа гена *VDR* (*ApaI* вариант), чем в группе больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше ( $p=0,009$ ) (таблица 35).

Таблица 35 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в различном возрасте

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
1. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=46)	7 (15,2%)	15 (32,6%)	24 (52,2%)	0,32	0,68
2. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 46–59 лет (n=139)	18 (12,9%)	60 (43,2%)	61 (43,9%)	0,35	0,65
3. Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше (n=104)	17 (16,3%)	56 (53,8%)	31 (29,9%)	0,44	0,56
$p_{(1,2)}, p_{(2,3)}$	>0,05			>0,05	
$p_{(1,2)}$	>0,05	>0,05	0,009	0,08	
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС с различным возрастом развития инфаркта миокарда; ИМ – инфаркт миокарда.					

*aa* генотип гена *VDR* выявлялся чаще у пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных из группы сравнения без ИБС в возрасте 45 лет и младше ( $p=0,01$ ) (таблица 36). *a* аллель гена *VDR* встречался чаще у пациентов с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью в группе сравнения ( $p=0,01$ ) (таблица 36). Риск ИМ в возрасте 45 лет и младше у больных ИБС – носителей *aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* выше, чем у носителей других генотипов и *A* аллеля данного варианта гена (ОР=3,68; 95% ДИ: 1,35÷10,07,  $p=0,01$  и ОР=2,13; 95% ДИ: 1,19÷3,78,  $p=0,01$ ; соответственно).

Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена *VDR* не различалось у больных с развитием ИМ с зубцом Q и без зубца Q ( $p>0,05$ ), у больных ИБС с различными ФК стенокардии напряжения ( $p>0,05$ ).

Таблица 36 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*Apal* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше (n=39)	6 (15,4%)	13 (33,3%)	20 (51,3%)	0,32	0,68
Группа сравнения без ИБС сопоставимого возраста (n=36)	9 (25,0%)	19 (52,8%)	8 (22,2%)	0,50	0,50
<i>p</i>	>0,05		0,01	0,01	

Примечание – *p* – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС с развитием инфаркта миокарда в возрасте 45 лет и младше и в группе сравнения без ишемической болезни сердца сопоставимого возраста; ИМ – инфаркт миокарда.

При анализе распределения различных генотипов *Apal* (rs7975232) варианта гена *VDR* у больных ИБС с различным количеством ИМ установлено, что *aa* генотип и *a* аллель гена *VDR* выявлялись чаще у больных ИБС, перенесших ИМ, по сравнению с их встречаемостью у пациентов без анамнестических сведений о перенесенном ИМ (у 116 (40,1%) и у 23 (19,0%) человек, соответственно;  $p=0,001$ ; встречаемость *a* аллеля – 0,62 и 0,47, соответственно;  $p=0,03$ ). Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* было ассоциировано с повышением риска ИМ у больных ИБС (ОР=2,86; 95% ДИ: 1,71÷4,76,  $p=0,001$  и ОР=2,01; 95% ДИ: 1,15÷3,52,  $p=0,03$ , соответственно).

Таким образом, при проведении статистического анализа установлено, что у носителей *aa* генотипа и аллеля *a* гена *VDR* (*Apal* вариант) риск ИМ, риск ИМ в возрасте 45 лет и младше, вероятность дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии выше, чем у носителей других генотипов данного варианта гена *VDR*.



#### 4.5 Обеспеченность 25(ОН)D и *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* варианты гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца различного возраста и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*TaqI* вариант) не различался (*TT* генотип – 14,93±0,71 нг/мл, *Tt* генотип – 16,11±0,75 нг/мл, *tt* генотип – 15,85±1,19 нг/мл,  $p>0,05$ ). Содержание 25(ОН)D сыворотки крови у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) не различалось (*TT* генотип – 22,69±1,13 нг/мл, *Tt* генотип – 19,11±0,94 нг/мл, *tt* генотип – 20,76±1,86 нг/мл, соответственно,  $p>0,05$ ).

Проведен анализ распределения *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и встречаемости *T* и *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без ИБС в группах с различной обеспеченностью 25(ОН)D. Встречаемость исследуемых генотипов и аллелей гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС при различной обеспеченности 25(ОН)D была сопоставима ( $p>0,05$ ).

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *BB* генотип гена *VDR* составил 18,70±1,20 нг/мл, *Bb* генотип – 17,09±0,83 нг/мл, *bb* генотип – 13,54±0,61 нг/мл. Таким образом, уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *bb* генотип гена *VDR* был ниже, чем у пациентов, имеющих *BB* и *Bb* генотипы гена *VDR* ( $p=0,0002$  и  $p=0,0007$ , соответственно). Содержание 25(ОН)D сыворотки крови у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410) вариант) не различалось (*BB* генотип – 23,10±1,69 нг/мл, *Bb* генотип – 20,09±1,05 нг/мл, *bb* генотип – 19,87±0,98 нг/мл, соответственно,  $p>0,05$ ) (рисунок 10).

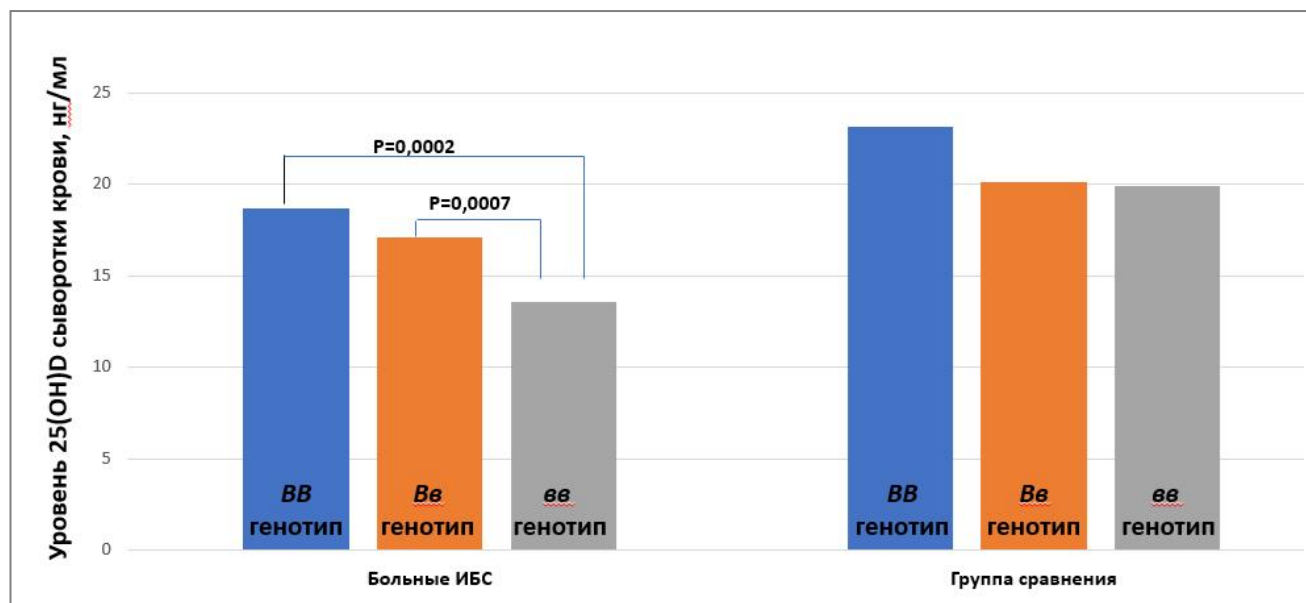


Рисунок 10 – Содержание 25(OH)D сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения, имеющих различные генотипы *BsmI* варианта гена рецептора витамина D

*bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410) вариант) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D (<20 нг/мл), чем без дефицита 25(OH)D ( $\geq 20$  нг/мл) (у 87 (56,9%) человек и у 18 (31,6%) человек, соответственно;  $p=0,0002$ ; встречаемость *b* аллеля – 0,75 и 0,53, соответственно;  $p=0,0002$ ) (таблица 37). *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* чаще выявлялись у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем без выраженного дефицита 25(OH)D ( $\geq 10$  нг/мл) (у 38 (77,6%) человек и у 67 (41,6%) человек, соответственно;  $p=0,0001$ ; встречаемость *b* аллеля – 0,86 и 0,60, соответственно;  $p=0,0001$ ) (таблица 37). Распределение различных генотипов и аллелей гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410) вариант) не различалось у больных ИБС с недостаточностью (уровень 25(OH)D  $\geq 20$  и <30 нг/мл) и достаточной обеспеченностью 25(OH)D, и у обследованных из группы сравнения без ИБС с различной обеспеченностью 25(OH)D ( $p>0,05$ ) (таблица 37).

Таблица 37 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант (rs1544410)) у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения без ишемической болезни сердца с различной обеспеченностью 25(OH)D

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
1. Больные ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D (<10 нг/мл) (n=49)	3 (6,1%)	8 (16,3%)	38 (77,6%)	0,14	0,86
2. Больные ИБС с дефицитом 25(OH)D (≥10 и <20 нг/мл) (n=104)	18 (17,3%)	37 (35,6%)	49 (47,1%)	0,35	0,65
3. Больные ИБС с недостаточностью 25(OH)D (≥20 и <30 нг/мл) (n=49)	16 (32,65%)	17 (34,7%)	16 (32,65%)	0,5	0,5
4. Больные ИБС с достаточной обеспеченностью 25(OH)D (≥30 нг/мл) (n=8)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)	0,44	0,54
5. Больные ИБС с дефицитом 25(OH)D (<20 нг/мл) (n=153)	21 (13,7%)	45 (29,4%)	87 (56,9%)	0,25	0,75
6. Больные ИБС без дефицита 25(OH)D (≥20 нг/мл) (n=57)	17 (29,8%)	22 (38,6%)	18 (31,6%)	0,47	0,53
7. Больные ИБС без выраженного дефицита 25(OH)D (≥10 нг/мл) (n=161)	35 (21,7%)	59 (36,7%)	67 (41,6%)	0,40	0,60
$p_{(5,6)}$	0,008	0,21	0,002	0,002	
$p_{(1,7)}$	0,001	0,008	0,001	0,001	
8. Обследованные из группы сравнения без ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D (<10 нг/мл) (n=14)	2 (14,3%)	8 (57,1%)	4 (28,6%)	0,43	0,57
9. Обследованные из группы сравнения без ИБС с дефицитом 25(OH)D (≥10 и <20 нг/мл) (n=86)	17 (19,8%)	36 (41,9%)	33 (38,3%)	0,41	0,59

## Продолжение таблицы 37

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
10. Обследованные из группы сравнения без ИБС с недостаточностью 25(ОН)D ( $\geq 20$ и $< 30$ нг/мл) (n=49)	10 (20,4%)	26 (53,1%)	13 (26,5%)	0,47	0,53
11. Обследованные из группы сравнения без ИБС с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл) (n=28)	12 (42,9%)	10 (35,7%)	6 (21,4%)	0,61	0,39
$p_{(8,9,10,11)}$	>0,05			>0,05	
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца с различной обеспеченностью 25(ОН)D.					

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *AA* генотип гена *VDR* составил  $17,84 \pm 1,15$  нг/мл, *Aa* генотип –  $16,18 \pm 0,73$  нг/мл, *aa* генотип –  $13,66 \pm 0,70$  нг/мл. Таким образом, уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *aa* генотип гена *VDR* был ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих *AA* и *Aa* генотипы гена *VDR* ( $p=0,002$  и  $p=0,01$ , соответственно) (рисунок 11). Содержание 25(ОН)D сыворотки крови у обследованных из группы сравнения без ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR* (*Apal* (rs7975232) вариант) не различалось (рисунок 11).

*aa* генотип и *a* аллель гена *VDR* чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D ( $< 20$  нг/мл), чем без дефицита 25(ОН)D ( $\geq 20$  нг/мл) ( $p=0,001$  и  $p=0,005$ ; соответственно), и также чаще у обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(ОН)D ( $< 10$  нг/мл), чем без выраженного дефицита 25(ОН)D ( $\geq 10$  нг/мл) ( $p=0,01$  и  $p=0,03$ ; соответственно) (таблица 38).

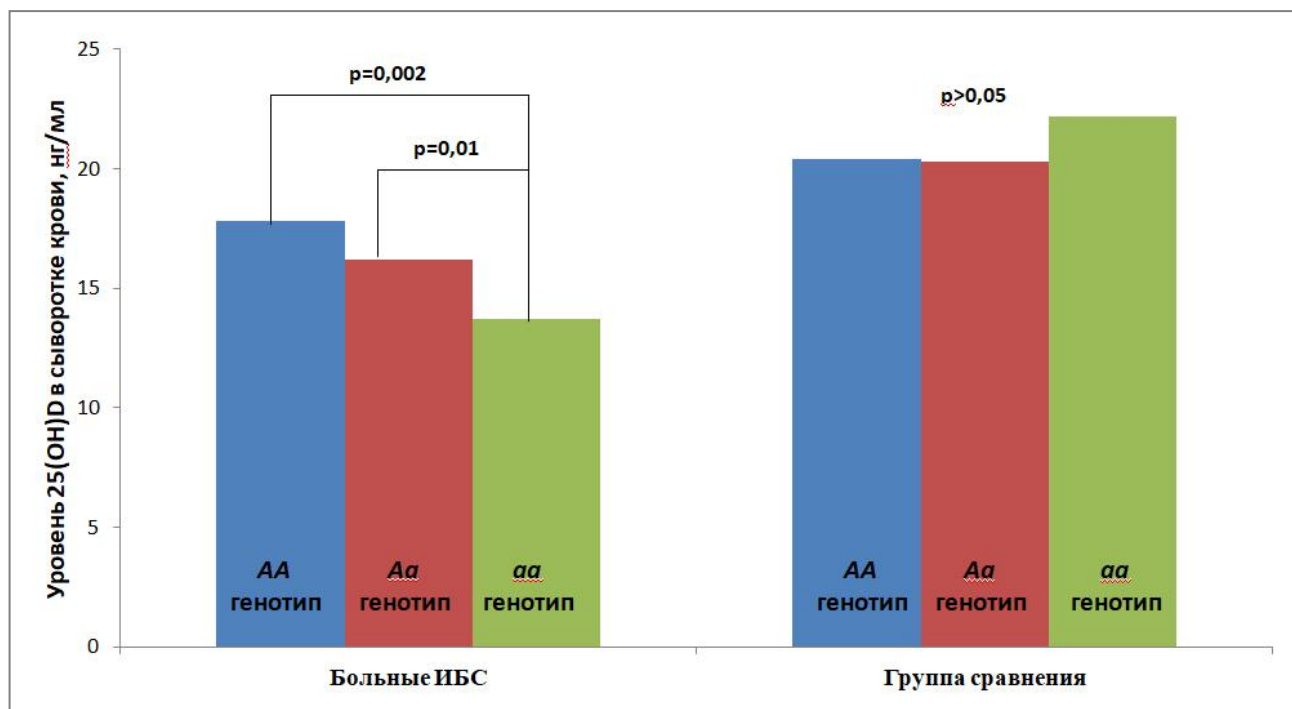


Рисунок 11 – Уровни 25(OH)D сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и у обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца, имеющих различные генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант)

Таблица 38 – Распределение *AA*, *Aa* и *aa* генотипов и *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца и обследованных группы сравнения без ишемической болезни сердца с различной обеспеченностью 25(OH)D

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
1. Больные ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D (<10 нг/мл) (n=49)	6 (12,2%)	18 (36,8%)	25 (51,0%)	0,31	0,69
2. Больные ИБС с дефицитом 25(OH)D (≥10 и <20 нг/мл) (n=104)	19 (18,3%)	44 (42,3%)	41 (39,4%)	0,39	0,61
3. Больные ИБС с недостаточностью 25(OH)D (≥20 и <30 нг/мл) (n=49)	16 (32,7%)	24 (49,0%)	9 (18,3%)	0,57	0,43

## Продолжение таблицы 38

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
4. Больные ИБС с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл) (n=8)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	0,50	0,50
5. Больные ИБС с дефицитом 25(ОН)D ( $< 20$ нг/мл) (n=153)	25 (16,4%)	62 (40,5%)	66 (43,1%)	0,37	0,63
6. Больные ИБС без дефицита 25(ОН)D ( $\geq 20$ нг/мл) (n=57)	18 (31,6%)	29 (50,9%)	10 (17,5%)	0,57	0,43
7. Больные ИБС без выраженного дефицита 25(ОН)D ( $\geq 10$ нг/мл) (n=161)	37 (23,0%)	73 (45,3%)	51 (31,7%)	0,46	0,54
$p_{(5,6)}$	0,02	0,18	0,001	0,005	
$p_{(1,7)}$	0,10	0,29	0,01	0,03	
Обследованные из группы сравнения без ИБС с выраженным дефицитом 25(ОН)D ( $< 10$ нг/мл) (n=14)	2 (14,3%)	10 (71,4%)	2 (14,3%)	0,50	0,50
Обследованные из группы сравнения без ИБС с дефицитом 25(ОН)D ( $\geq 10$ и $< 20$ нг/мл) (n=86)	17 (19,8%)	41 (47,7%)	28 (32,5%)	0,44	0,56
Обследованные из группы сравнения без ИБС с недостаточностью 25(ОН)D ( $\geq 20$ и $< 30$ нг/мл) (n=49)	8 (16,3%)	29 (59,2%)	12 (24,5%)	0,46	0,54
Обследованные из группы сравнения без ИБС с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D ( $\geq 30$ нг/мл) (n=28)	13 (46,4%)	10 (35,7%)	5 (17,9%)	0,64	0,36
$p$	$> 0,05$			$> 0,05$	
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца с различной обеспеченностью 25(ОН)D.					

Не выявлено различий встречаемости генотипов и аллелей гена *VDR* (*ApaI* (rs7975232) вариант) у обследованных из группы сравнения без ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D ( $p > 0,05$ , таблица 38).

При проведении статистического анализа, было установлено, что у больных ИБС с наличием *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* вариант (rs1544410)) риск дефицита 25(ОН)D (OR=2,86; 95% ДИ: 1,50÷5,44,  $p=0,001$  и OR=2,66; 95% ДИ: 1,46÷4,84,  $p=0,001$ , соответственно) и выраженного дефицита 25(ОН)D (OR=4,85; 95% ДИ: 2,31÷10,16,  $p=0,001$  и OR=4,10; 95% ДИ: 2,05÷8,18,  $p=0,0001$ , соответственно) выше, чем у обследованных пациентов, носителей других генотипов и *B* аллеля исследуемого гена (рисунок 12).

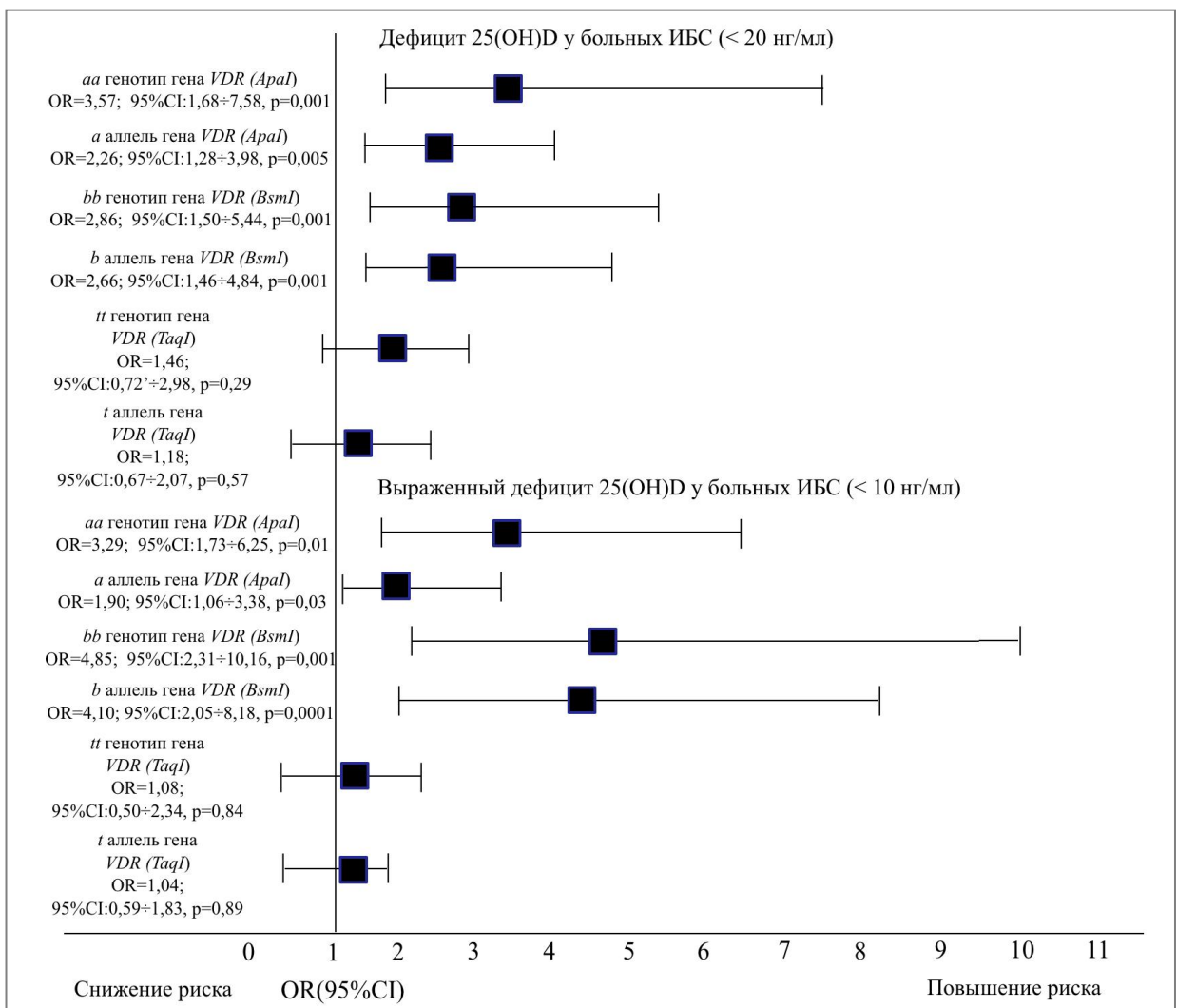


Рисунок 12 – Риск дефицита и выраженного дефицита 25(ОН)D у больных ишемической болезнью сердца, имеющих различные генотипы *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) вариантов гена рецептора витамина D

У больных ИБС с *aa* генотипом гена *VDR* риск дефицита 25(OH)D (OR=3,57; 95% ДИ: 1,68÷7,58, p=0,001) и выраженного дефицита 25(OH)D (OR=3,29; 95% ДИ: 1,73÷6,25, p=0,01) выше, чем у больных ИБС, имеющих другие генотипы изучаемого гена. У больных ИБС, имеющих *a* аллель гена *VDR*, риск дефицита 25(OH)D (OR=2,26; 95% ДИ: 1,28÷3,98, p=0,005) и выраженного дефицита 25(OH)D (OR=1,90; 95% ДИ: 1,06÷3,38, p=0,03) выше, чем у носителей *A* аллеля (рисунок 12).

Таким образом, уровень 25(OH)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *bb* генотип гена *VDR* ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих *BB* и *Bb* генотипы гена *VDR*. *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* (rs1544410) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D (<20 нг/мл), чем без дефицита 25(OH)D (≥20 нг/мл).



## Глава 5

### ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ИМЕЮЩИХ *TT, Tt, tt, BB, Bb, bb, AA, Aa, aa* ГЕНОТИПЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (*TaqI, BsmI, ApaI* ВАРИАНТ)

#### 5.1 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца различного возраста

У 239 (58,3%) больных ИБС отмечалось одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий (у 197 (82,4%) мужчин и 42 (17,6%) женщин), у 171 (41,7%) обследованных пациентов (у 152 (88,9%) мужчин и 19 (11,1%) женщин) – многососудистое поражение – 3 и более пораженных сосудов. Количество стенозированных коронарных артерий не различалось у мужчин и женщин больных ИБС ( $p=0,07$ ).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте младше 60 лет (рисунок 13). При этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше риск многососудистого поражения коронарных артерий был выше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте младше 60 лет (ОР=1,87; 95% ДИ: 1,25÷2,79,  $p=0,002$ ).

Встречаемость ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, ожирения и избыточной массы тела, сахарного диабета 2 типа не различалась у больных ИБС с одно- и двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий ( $p>0,05$ ) (таблица 39). Многососудистое поражение коронарных артерий выявлялось чаще у курящих больных ИБС, чем у некурящих ( $p=0,01$ , таблица 39), при этом у курящих больных ИБС риск многососудистого поражения был выше, чем у некурящих (ОР=1,73, 95% ДИ: 1,13÷2,65,  $p=0,01$ ).

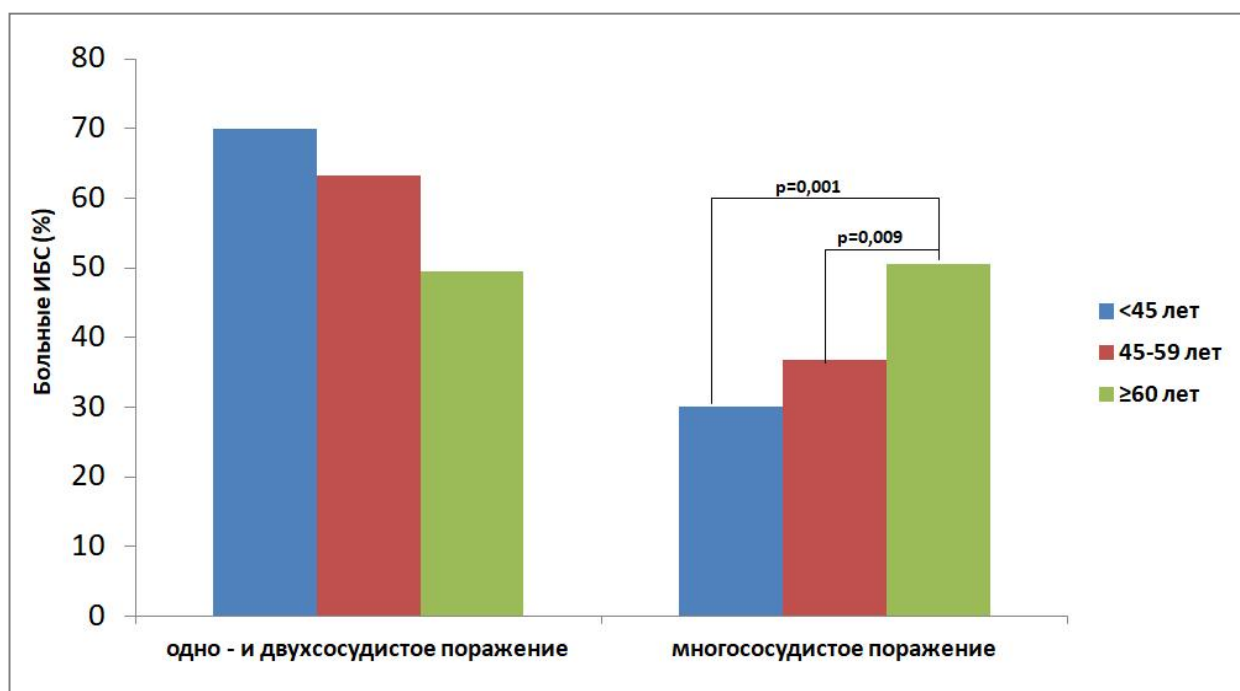


Рисунок 13 – Распределение больных с дебютом ишемической болезни сердца в различном возрасте с разным числом стенозированных коронарных артерий

Таблица 39 – Встречаемость традиционных факторов риска у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством стенозированных коронарных артерий

Традиционные факторы риска ИБС	Однососудистое поражение (n=95)	Двухсосудистое поражение (n=144)	Одно- и двухсосудистое поражение (n=239)	Многососудистое поражение (n=171)
Больные ИБС и ГБ (n=387)	89 (23,0%)	132 (34,1%)	221 (57,1%)	166 (42,9%)
Больные ИБС без ГБ (n=23)	6 (26,1%)	12 (52,2%)	18 (78,3%)	5 (21,7%)
p	0,49	0,08	0,05	
Больные ИБС с отягощенным семейным анамнезом (n=49)	13 (26,5%)	17 (34,7%)	30 (61,2%)	19 (38,8%)

## Продолжение таблицы 39

Традиционные факторы риска ИБС	Однососудистое поражение (n=95)	Двухсосудистое поражение (n=144)	Одно- и двухсосудистое поражение (n=239)	Многососудистое поражение (n=171)
Больные ИБС без семейного анамнеза ИБС (n=361)	82 (22,7%)	127 (35,2%)	209 (57,9%)	152 (42,1%)
p	0,55	0,95	0,66	
Больные ИБС, курящие (n=271)	58 (21,4%)	88 (32,5%)	146 (53,9%)	125 (46,1%)
Больные ИБС, некурящие (n=139)	37 (26,6%)	56 (40,3%)	93 (66,9%)	46 (33,1%)
p	0,06	0,12	0,01	
Больные ИБС с ожирением/ ИЗМТ (n=279)	71 (25,4%)	101 (36,2%)	172 (61,6%)	107 (38,4%)
Больные ИБС с нормальной массой тела (n=131)	24 (18,3%)	43 (32,8%)	67 (51,1%)	64 (48,9%)
p	0,11	0,51	0,05	
Больные ИБС с СД 2 типа (n=74)	20 (27,0%)	22 (29,7%)	42 (56,7%)	32 (43,3%)
Больные ИБС без СД 2 типа (n=336)	75 (22,3%)	122 (36,3%)	197 (58,6%)	139 (41,4%)
p	0,39	0,28	0,77	
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности при сравнении групп больных с традиционными факторами риска ИБС и с различным количеством пораженных коронарных артерий; ИЗМТ – избыточная масса тела; СД – сахарный диабет.				

Среди больных, имеющих 4 и более факторов риска было значительно больше больных с многососудистым поражением коронарных артерий, чем среди больных имеющих 3 и менее факторов риска ( $p=0,005$ ) (рисунок 14). При этом,

риск многососудистого поражения коронарных артерий у больных, имеющих 4 и более факторов риска в 1,8 выше, чем у больных ИБС, имеющих меньшее количество факторов риска (OR=1,79, 95%CI:1,20÷2,67, p=0,005).

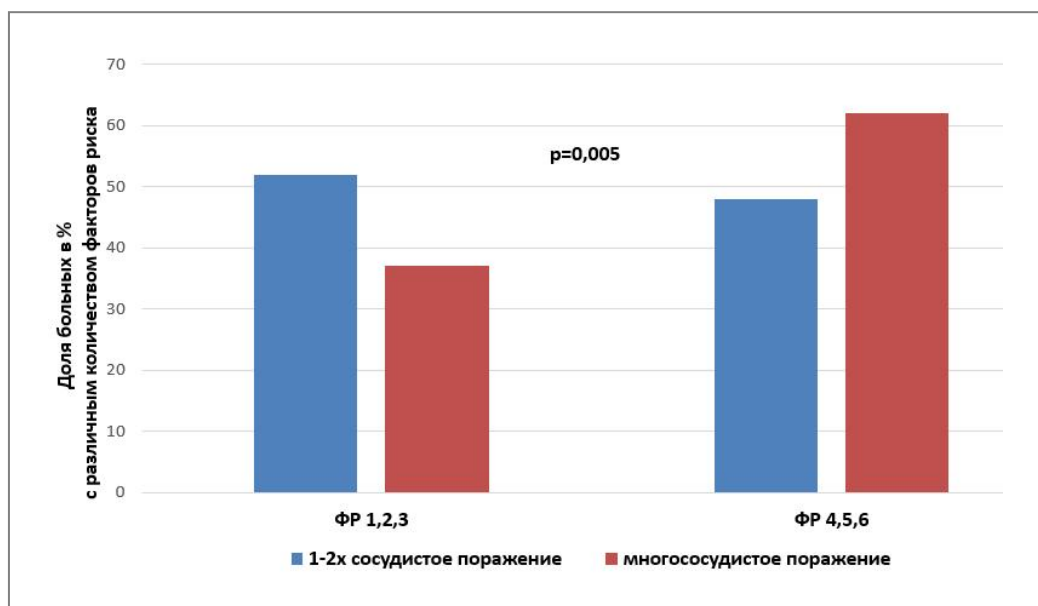


Рисунок 14 – Распределение больных ишемической болезнью сердца с различным количеством факторов риска и тяжестью поражения коронарных артерий

Встречаемость ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, ожирения и избыточной массы тела, сахарного диабета 2 типа не различалась у больных с дебютом ИБС в различном возрасте с одно- и двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий (p>0,05).

Многососудистое поражение коронарных артерий выявлялось чаще у курящих больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет, чем у некурящих (у 17 (47,2%) и у 1 (7,1%) человека, соответственно, p=0,009 и у 113 (48,1%) и у 40 (33,0%) человек, соответственно, p=0,004). При этом у курящих больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет риск многососудистого поражения был выше, чем у некурящих (OR=11,63, 95% ДИ: 1,37÷98,53, p=0,02 и OR=1,97, 95% ДИ: 1,25÷3,10, p=0,004, соответственно).

Средние значения ИМТ у больных ИБС, имеющих многососудистое и одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий были сопоставимы (28,39±4,87 кг/м<sup>2</sup> и 27,79±4,35 кг/м<sup>2</sup>, соответственно; p>0,05). Уровень глюкозы

сыворотки крови не различался у больных ИБС, имеющих различное количество стенозированных коронарных артерий (у больных ИБС с многососудистым поражением –  $6,04 \pm 1,08$  ммоль/л, с одно- и двухсосудистым поражением –  $6,08 \pm 1,36$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Содержание глюкозы сыворотки крови также было сопоставимо у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет, имеющих различное количество стенозированных коронарных артерий (у больных ИБС с многососудистым поражением –  $6,06 \pm 1,37$  ммоль/л и  $5,95 \pm 1,63$  ммоль/л, соответственно;  $p > 0,05$ , с одно- и двухсосудистым поражением –  $5,74 \pm 1,28$  ммоль/л и  $6,01 \pm 1,19$  ммоль/л, соответственно;  $p > 0,05$ ). Уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ сыворотки крови у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет, имеющих различное количество стенозированных коронарных артерий, не различались ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше риск многососудистого поражения коронарных артерий выше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте младше 60 лет. У курящих больных ИБС, с дебютом заболевания в различном возрасте риск многососудистого поражения выше, чем у некурящих. Тяжесть поражения коронарных артерий зависит не только от конкретного фактора риска, но и от количества факторов риска.

## **5.2 Особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *TT, Tt, tt, BB, Bb, bb, AA, Aa, aa* генотипы гена *VDR (TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232)* варианты)**

Распределения *TT, Tt, tt* генотипов и встречаемость *T, t* аллелей гена *VDR (TaqI (rs731236)* вариант) не различались в группе пациентов с одно- и двухсосудистым, и в группе больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий ( $p > 0,05$ ).

Многососудистое поражение коронарных артерий выявлялось реже у больных ИБС, имеющих *BB* генотип гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410), чем однососудистое поражение ( $p=0,04$ ) (таблица 40). У больных ИБС с *BB* генотипом *BsmI* варианта гена *VDR* риск многососудистого поражения ниже, чем у носителей *b* аллеля гена *VDR* ( $OR=0,38$ ; 95%ДИ:0,21÷0,70,  $p=0,02$ ) (рисунок 15).

Таблица 40 – Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством пораженных коронарных артерий

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
1. Больные ИБС с однососудистым поражением (n=95)	22 (23,2%)	42 (44,2%)	31 (32,6%)	0,45	0,55
2. Больные ИБС с двухсосудистым поражением (n=144)	26 (18,0%)	60 (41,7%)	58 (40,3%)	0,39	0,61
3. Больные ИБС с многососудистым поражением (n=172)	15 (8,7%)	67 (39,0%)	90 (52,3%)	0,29	0,71
4. Больные ИБС с однососудистым и двухсосудистым поражением (n=239)	48 (20,1%)	102 (42,7%)	89 (37,2%)	0,41	0,59
$p_{(1,3)}$	0,04	$>0,05$	$>0,05$	0,002	$>0,05$
$p_{(1,2)}$	$>0,05$	05	05	$>0,05$	$>0,05$
$p_{(2,3)}$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$p_{(3,4)}$	5	05	0,003	$>0,05$	$>0,05$
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении группы больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий.					

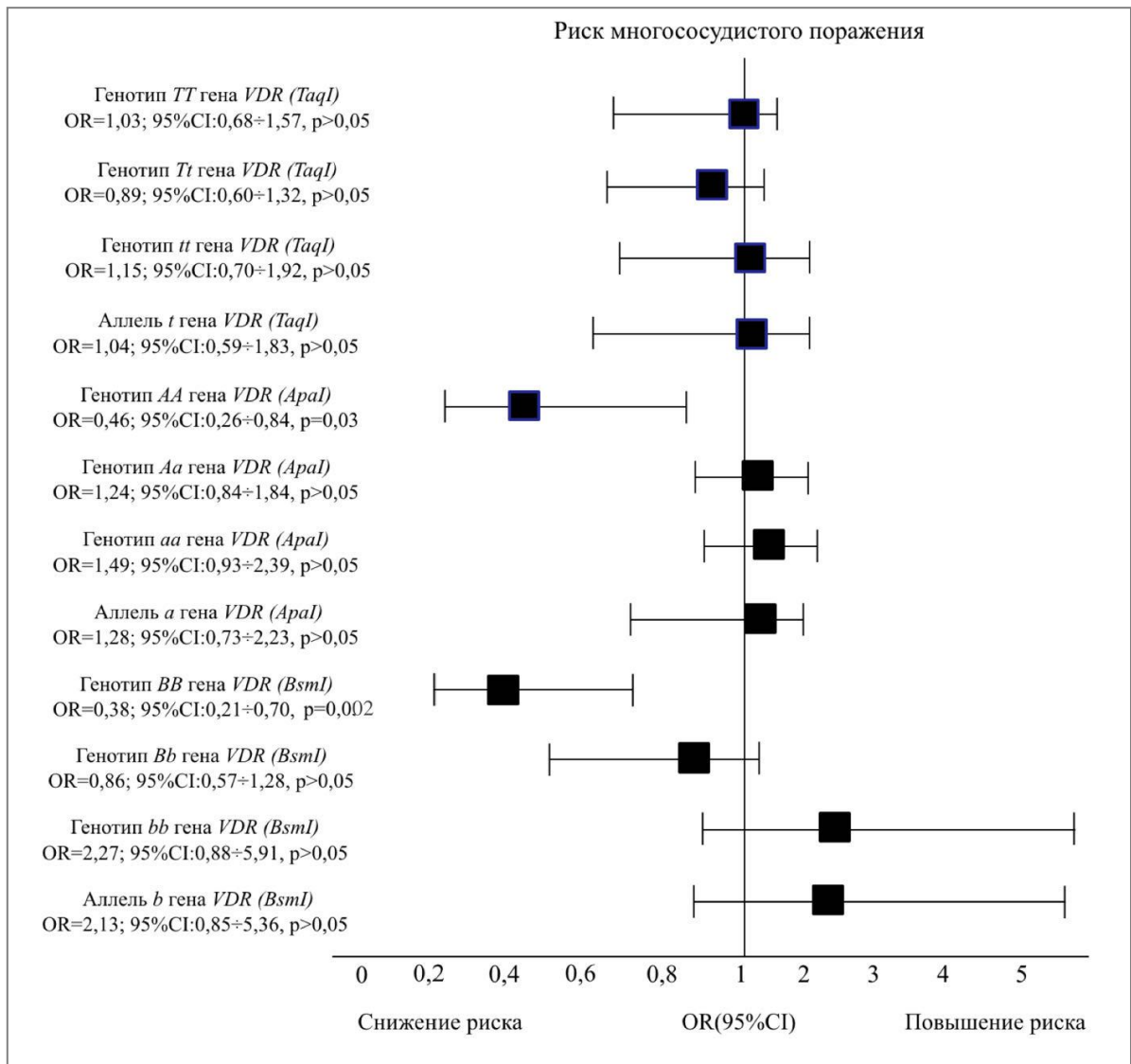


Рисунок 15 – Риск многососудистого поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, имеющих различные генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *TaqI* (rs731236) варианты)

Многососудистое поражение коронарных артерий встречалось реже у больных ИБС, имеющих *AA* генотип гена *VDR*, чем однососудистое поражение (p=0,005) (таблица 41). У больных ИБС с наличием *AA* генотипа гена *VDR* риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у обследованных пациентов с другими генотипами гена *VDR* (OR=0,46; 95% ДИ: 0,26÷0,84, p=0,03) (рисунок 15).

Таблица 41 – Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (rs7975232) вариант) у больных ишемической болезнью сердца с различным количеством пораженных коронарных артерий

Группа обследованных	Генотип гена <i>VDR</i>			Встречаемость аллеля	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
1. Однососудистое поражение (n=95)	25 (26,3%)	42 (44,2%)	28 (29,5%)	0,48	0,52
2. Двухсосудистое поражение (n=144)	29 (20,1%)	75 (52,1%)	40 (27,8%)	0,46	0,54
3. Многососудистое поражение (n=171)	24 (14,0%)	93 (54,4%)	54 (31,6%)	0,41	0,59
4. Больные ИБС с однососудистым и двухсосудистым поражением (n=239)	54 (22,6%)	117 (49,0%)	68 (28,4%)	0,47	0,53
$p_{(1,3)}$	0,005	0,02		>0,05	
$p_{(2,3)}$	>0,05	>0,05	>0,05		
$p_{(1,2)}$	>0,05	>0,05			
$p_{(3,4)}$	>0,05	>0,05			
Примечание – $p$ – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий.					

Таким образом, распределение различных генотипов *TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* не различалось у больных ИБС с разным количеством пораженных коронарных артерий. У больных ИБС с наличием *AA* и *BB* генотипов гена *VDR* риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих другие генотипы исследуемого гена.



**Глава 6**

**ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ**  
**ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**  
**(РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**6.1 Характеристика больных ишемической болезнью сердца,  
 вошедших в группу проспективного исследования,  
 и встречаемость комбинированной конечной точки**

Осуществлено динамическое наблюдение за 227 больными ИБС, 183 мужчинами и 44 женщинами. Средний срок наблюдения за больными составил  $4,2 \pm 2,2$  года (от 1 года до 10 лет). Характеристика больных ишемической болезнью сердца, вошедших в группу проспективного наблюдения представлена в таблице 42.

Таблица 42 – Характеристика больных ишемической болезнью сердца, вошедших в группу проспективного наблюдения

Показатель	Значение
Средний возраст (лет)	61,9±8,3
Мужчины/женщины (n, %)	183 (80,6)/ 44 (19,4)
Гипертоническая болезнь (n, %)	218 (96,0)
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	41 (18,1)
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	28,8±3,5
Ожирение, избыточная масса тела (n, %)	154 (67,8)
Курение (n, %)	148 (65,2)
Отягощенная по ИБС наследственность	29 (12,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе	165 (72,7)
Реваскуляризация (полная, %/неполная, %)	157(69,2)/ 70(30,8)
Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови (нг/мл)	15,8±0,7

## Продолжение таблицы 42

Показатель	Значение
ОХС (ммоль/л)	5,0±0,1
ХСЛПНП (ммоль/л)	3,0±0,1
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,19±0,03
ТГ (ммоль/л)	1,83±0,07
Глюкоза (ммоль/л)	6,09±0,12

Через  $4,23 \pm 2,19$  лет произведена оценка комбинированной конечной точки (ККТ): возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИМ, летальный исход.

У 126 (55,5%) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, была зафиксирована ККТ: на первом году наблюдения – у 79 (62,7%) пациентов, на втором году наблюдения – у 27 (21,4%) пациентов, на третьем году наблюдения – у 6 (4,8%) пациентов, на четвертом году наблюдения – у 2 (1,6%) пациентов, на пятом году наблюдения – у 3 (2,4%) пациентов, на шестом-десятом годах – у 9 (7,1%) пациентов, то есть максимальное количество конечных точек развивалось на первом году наблюдения.

Из ККТ преобладало возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда – у 78 больных ИБС, из них у 38 (24,2%) обследованных с полной реваскуляризацией и у 40 (57,1%) пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда. Таким образом, у больных с неполной реваскуляризацией значительно чаще вновь развивалась клиника стенокардии, чем у больных с полной реваскуляризацией (57,1% и 24,2%, соответственно;  $p < 0,001$ ). У больных ИБС, вошедших в динамическое наблюдение, выявлено 17 случаев ИМ, 10 случаев развития инсульта или ТИА, 26 случаев прогрессирования СН, 16 случаев развития жизнеугрожающих аритмий и 8 летальных исходов, причинами которых стали ИМ

(5 человек), ОНМК (2 человека) и случайное падение (1 человек). У 20 (25%) обследованных отмечались 2 и более ККТ. Пациенты, достигшие комбинированной конечной точки, были старше, чем больные без ККТ ( $p=0,04$ ), среди них было больше курящих ( $p=0,03$ ). При проведении статистического анализа установлено, что курение ассоциируется с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки (ОР=1,85; 95% ДИ: 1,07÷3,22;  $p=0,03$ ). Уровень глюкозы сыворотки крови у больных ИБС с ККТ был выше ( $p=0,04$ ), а содержание 25(ОН)D в сыворотке крови ниже ( $p<0,001$ ), чем у больных ИБС без ККТ. По другим изучаемым показателям эти группы были сопоставимы (таблица 43).

Таблица 43 – Основные анамнестические, антропометрические и биохимические показатели больных ишемической болезнью сердца с комбинированной конечной точкой и без нее

Показатель	Группа больных ИБС с ККТ (n=126)	Группа больных ИБС без ККТ (n=101)	p
Гипертоническая болезнь (n, %)	122 (96,8)	96 (95,0)	0,50
Возраст (лет)	62,9±0,9	60,6±0,9	0,04
Мужчины/женщины (n, %)	97(77,0)/29 (23,0)	86 (85,1)/15 (14,9)	0,12
Курение (n, %) 148	90 (71,4)	58 (57,4)	0,03
Семейный анамнез ИБС (n, %)	14 (11,1)	15 (14,9)	0,40
СД 2 типа (n, %)	26 (20,6)	15 (14,9)	0,26
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,9±0,4	28,5±0,5	0,25
Ожирение и избыточная масса тела (n, %)	86 (68,2)	68 (67,3)	0,88
ОХС (ммоль/л)	5,00±0,1	5,04±0,13	0,96
ХСЛПНП (ммоль/л)	2,9±0,1	3,0±0,1	0,44
ТГ (ммоль/л)	1,82±0,08	1,83±0,1	0,59
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,1±0,04	1,26±0,05	0,09
Глюкоза (ммоль/л)	6,2±0,2	5,9±0,2	0,04
Содержание 25(ОН)D (нг/мл)	13,1±0,6	20,2±1,1	<0,001
Количество больных с перенесенным ИМ	95 (75,4)	70 (69,3)	0,3
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; p – достоверность различий.			

По показателям липидного спектра сыворотки крови больные ИБС с ККТ и без нее были сопоставимы (таблица 43). Следует отметить, что большинство больных ИБС, как в группе с ККТ, так и без нее не имели целевых значений ОХС, ХСЛПНП и триглицеридов сыворотки крови (таблица 44).

Таблица 44 – Количество больных ишемической болезнью сердца не имеющих целевых значений показателей липидного спектра сыворотки крови, в группах с наличием комбинированной конечной точки и без нее

Показатель	Больные ИБС с наличием ККТ (n=126)	Больные ИБС без ККТ (n=101)	p
ОХС >4 ммоль/л (n, %)	96 (76,2%)	74(73,2%)	0,61
ХС ЛПНП >1,4 ммоль/л (n, %)	121 (96,0%)	93(92,1%)	0,15
ТГ >1,7 ммоль/л (n, %)	64 (50,8%)	39(38,6%)	0,07
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; p – достоверность различий.			

Распределение генотипов и встречаемости аллелей вариантов *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки и без неё не различались (p>0,05) (таблица 45).

Таблица 45 – Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с наличием комбинированной конечной точки и без нее

Вариант гена <i>VDR</i>	Генотип гена <i>VDR</i>	Группа больных ИБС с ККТ (n=126)	Группа больных ИБС без ККТ (n=101)	p
<i>TaqI</i> (rs731236)	<i>TT</i>	53 (42,1%)	36 (35,6%)	>0,05
	<i>Tt</i>	49 (38,9%)	44 (43,6%)	
	<i>tt</i>	24 (19,0%)	21 (20,8%)	

## Продолжение таблицы 45

Вариант гена <i>VDR</i>	Генотип гена <i>VDR</i>	Группа больных ИБС с ККТ (n=126)	Группа больных ИБС без ККТ (n=101)	p
<i>BsmI</i> (rs1544410)	<i>BB</i>	17 (13,5%)	18 (17,8%)	>0,05
	<i>Bb</i>	39 (31,0%)	39 (38,6%)	
	<i>bb</i>	70 (55,5%)	44 (43,6%)	
<i>ApaI</i> (rs7975232)	<i>AA</i>	21 (16,7%)	20 (19,8%)	>0,05
	<i>Aa</i>	54 (42,8%)	52 (51,5%)	
	<i>aa</i>	51 (40,5%)	29 (28,7%)	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки и без неё и с различными генотипами гена *VDR*, ККТ – комбинированная конечная точка.

Таким образом, наличие различных генотипов и аллелей *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) вариантов гена *VDR* у больных ИБС не связано с неблагоприятным течением ИБС.

## **6.2 Обеспеченность 25(ОН)D и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий**

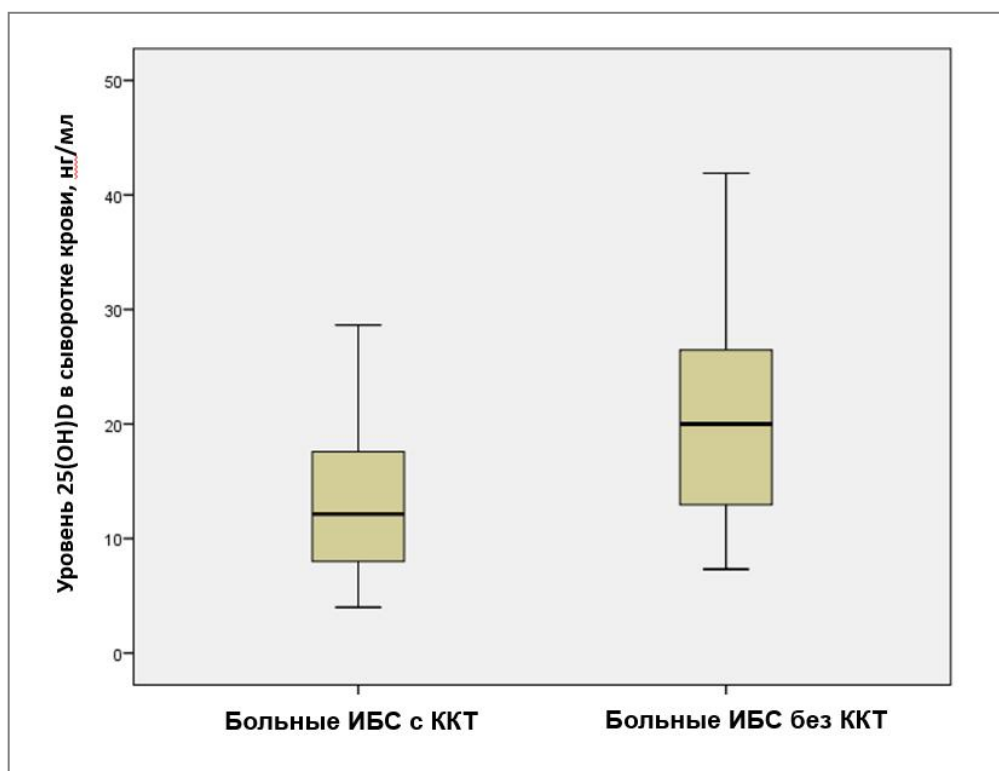
Содержание 25(ОН)D сыворотки крови определено у 127 больных ИБС, включенных в динамическое наблюдение, у 80 (63,0%) из которых отмечалась ККТ. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС с ККТ ниже, чем у больных ИБС без ККТ ( $p < 0,001$ ) (таблица 43, рисунок 16).

В группе больных ИБС с наличием ККТ выраженный дефицит 25(ОН)D и дефицит 25(ОН)D выявлялись значительно чаще, чем в группе больных без ККТ, при этом в данной группе не было ни одного пациента с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D (таблица 46).

Таблица 46 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца с наличием комбинированной конечной точки и без нее

Группа	Выраженный дефицит 25(ОН)D	Дефицит 25(ОН)D	Недостаточность 25(ОН)D	Достаточная обеспеченность 25(ОН)D
Больные ИБС с наличием ККТ (n=80)	31 (38,7%)	38 (47,5%)	11 (13,8%)	0 (0,0%)
Больные ИБС без ККТ (n=47)	2 (4,2%)	20 (42,6%)	17 (36,2%)	8 (17,0%)
p	0,001		>0,05	

Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D с наличием комбинированной конечной точки (ККТ) и без неё.



Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка.

Рисунок 16 – Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца в группах с комбинированной конечной точкой и без нее

Дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл выявлялся чаще у больных ИБС с наличием ККТ, чем без неё (86,2% и 46,8%, соответственно;  $p=0,001$ ) и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки (ОР=7,13; 95% ДИ: 3,03÷16,78,  $p<0,001$ ).

### 6.3 Факторы риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца

При проведении статистического анализа установлено, что курение ассоциируется с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,08÷3,10;  $p=0,02$ ).

Хотя встречаемость, перенесенного ИМ в обеих группах не различалась (таблица 48), при анализе встречаемости ККТ у больных ИБС с полной и неполной реваскуляризацией миокарда было установлено, что среди больных с ККТ было больше больных с неполной реваскуляризацией миокарда ( $p=0,04$ ) (таблица 47).

Таблица 47 – Встречаемость комбинированной конечной точки у больных ишемической болезнью сердца с полной и неполной реваскуляризацией миокарда

Группа	Больные ИБС с полной реваскуляризацией миокарда	Больные ИБС с неполной реваскуляризацией миокарда
Больные ИБС с наличием ККТ (n=126)	80 (63,5%)	46 (36,5%)
Больные ИБС без ККТ (n=101)	77 (76,2%)	24 (23,8%)
p	0,04	
Примечание – p – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки (ККТ) и без неё.		

Наличие неполной реваскуляризации миокарда было ассоциировано с повышением риска комбинированной конечной точки (OR=1,84; 95% ДИ: 1,03÷3,31, p=0,04).

При проведении статистического анализа установлено, что увеличение уровня 25(OH)D ассоциируется со снижением риска комбинированной конечной точки у больных ИБС (OR=0,87; 95% ДИ: 0,81÷0,92, p<0,001).

При использовании метода классификационных деревьев было рассчитано пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови при котором значительно увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так при уровне 25(OH)D  $\leq$ 19,4 нг/мл риск достижения ККТ увеличивается в 4,5 раза (OR=4,5 (95% ДИ 2,5÷8,1), p<0,001).

Больные ИБС, вошедшие в динамическое наблюдение, были разделены на группы с учетом возраста, формы дебюта заболевания, наличия или отсутствия СД 2 типа, количества, перенесенных ИМ, ЭКГ характеристик ИМ, тяжести стенокардии на момент включения в исследование (таблица 48).

Не выявлено различий частоты ККТ у больных с различной формой дебюта ИБС, у больных с ИМ в анамнезе и без ИМ, у пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q и без него, у больных с СД 2 типа и без СД 2 типа, (p>0,05, таблица 48). Вместе с тем, ККТ чаще встречалась у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, чем у больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (p=0,03). Более того, у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше, риск достижения ККТ был выше, чем у больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (OR=2,21; 95% ДИ: 1,07÷4,61, p=0,03).

В группе больных ИБС со стенокардией напряжения III-IV ФК чаще выявлялась ККТ, чем у больных со стенокардией напряжения I-II ФК (p=0,04) (таблица 48). У больных со стенокардией напряжения III-IV ФК риск достижения ККТ в 1,8 раза выше, чем у больных со стенокардией I-II ФК (OR=1,81; 95% ДИ: 1,02÷3,21, p=0,04).



Таблица 48 – Клинические особенности ишемической болезни сердца у больных с комбинированной конечной точкой и без нее

Клинические особенности заболевания	Группа больных ИБС с ККТ	Группа больных ИБС без ККТ	Достоверность различий
Дебют с ИМ (n, %)	63 (58,9%)	44 (41,1%)	0,34
Дебют со стенокардии (n, %)	63 (52,5%)	57 (47,5%)	
Больные без ИМ (n, %)	31 (50,0%)	31 (50,0%)	0,31
Больные, перенесшие ИМ (n, %)	95 (57,6%)	70 (42,4%)	
ИМ с зубцом Q (n, %)	51 (53,1%)	45 (46,9%)	0,23
ИМ без зубца Q (n, %)	39 (62,9%)	23 (37,1%)	
Стенокардия I-II ФК (n, %)	69 (52,7%)	62 (47,3%)	0,04
Стенокардия III-IV ФК (n, %)	51 (64,6%)	28 (35,4%)	
Больные ИБС с СД 2 типа (n, %)	26 (63,4%)	15 (36,6%)	0,26
Больные ИБС без СД 2 типа (n, %)	100 (53,8%)	86 (46,2%)	
Дебют ИБС в возрасте ≤45 лет (n, %)	29 (70,7%)	12 (29,3%)	0,03
Дебют ИБС в возрасте >45 лет (n, %)	97 (52,2%)	89 (47,8%)	
Больные, перенесшие 1 ИМ (n, %)	77 (56,6%)	59 (43,4%)	0,54
Больные, перенесшие ≥2 ИМ (n, %)	17 (63,0%)	10 (37,0%)	
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ИМ – инфаркт миокарда.			

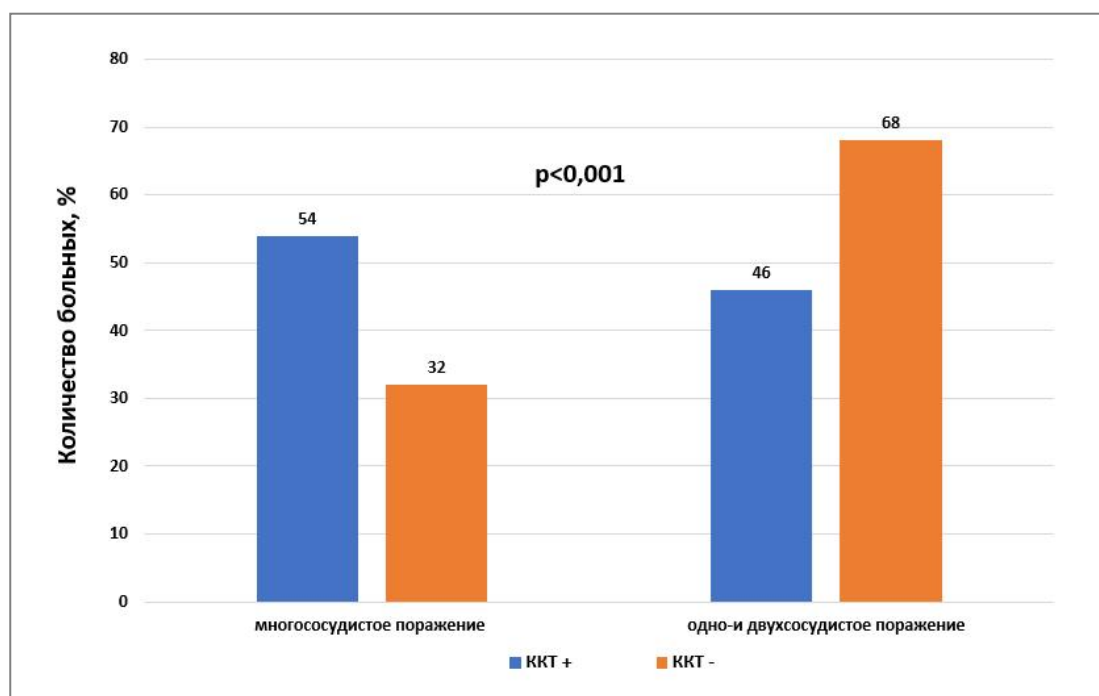
Не выявлено связи неблагоприятного прогноза заболевания с различными ФК СН ( $p > 0,05$ ) (таблица 49).

У всех больных ИБС, включенных в динамическое наблюдение, проанализированы данные КАГ. Многососудистое поражение чаще выявлялось у больных ИБС с наличием ККТ, чем без нее ( $p < 0,001$ ) (рисунок 17). В результате проведенного статистического анализа, установлено, что у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла риск неблагоприятного прогноза заболевания выше, чем в группе больных с одно- и двух-сосудистым поражением (ОР=2,53; 95% ДИ: 1,46÷4,37,  $p=0,001$ ).

Таблица 49 – Встречаемость комбинированной конечной точки у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью различных функциональных классов

Группа	Больные с СН 0 ФК	Больные с СН I ФК	Больные с СН II ФК	Больные с СН III ФК
Больные ИБС с ККТ (n=126)	26 (20,6%)	17 (13,5%)	60 (47,6%)	23(18,3%)
Больные ИБС без ККТ точки (n=101)	23 (22,7%)	13 (12,9%)	51 (50,5%)	14 (13,9%)
р	>0,05			

Примечание – р – доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при анализе однородности распределения групп больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки и без неё, с различными ФК СН; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности.



Примечание – ККТ (+) – больные с комбинированной конечной точкой;  
ККТ (-) – больные без комбинированной конечной точки.

Рисунок 17 – Частота комбинированной конечной точки в группах больных с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий

Таким образом, факторами, увеличивающими вероятность неблагоприятного течения ИБС, являются: курение, неполная реваскуляризация миокарда, многососудистое поражение коронарного русла, тяжелая стенокардия, дефицит 25(ОН)D, дебют ИБС в молодом возрасте.

#### **6.4 Факторы риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных с дебютом заболевания в различном возрасте**

Для выявления факторов риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных с дебютом заболевания в различном возрасте пациенты, включенные в группу больных динамического наблюдения, были разделены на две группы: группу больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и группу больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет. Основные анамнестические, антропометрические и биохимические показатели больных ишемической болезнью сердца, вошедших в группу динамического наблюдения, с дебютом заболевания в различном возрасте представлены в таблице 50. Обследованные пациенты с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет были старше, чем больные ИБС с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше ( $p < 0,001$ ). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет чаще выявлялась ГБ, чем у пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше ( $p = 0,004$ ) (таблица 50). В группе больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет было больше женщин, чем среди больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше ( $p = 0,03$ ) (таблица 50).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше уровень 25(ОН)D был ниже, чем у обследованных пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ( $p = 0,01$ ). В группе больных с началом ИБС в возрасте 45 лет и моложе было больше человек с перенесенным ИМ, чем среди обследованных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет ( $p = 0,002$ ) (таблица 50).

У пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше чаще встречалась ККТ, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (70,7% и 52,2%, соответственно;  $p=0,03$ ). Риск неблагоприятного течения ИБС у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше был выше, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте ( $OR=2,21$ ; 95% ДИ:  $1,07\div 4,61$ ,  $p=0,03$ ).

Таблица 50 – Основные анамнестические, антропометрические и биохимические показатели больных ишемической болезнью сердца, вошедших в группу динамического наблюдения, с дебютом заболевания в различном возрасте

Показатель	Группа больных с дебютом ИБС $\leq 45$ лет (n=41)	Группа больных с дебютом ИБС $>45$ лет (n=186)	p
Гипертоническая болезнь (n, %)	35 (85,4)	180 (96,8)	0,004
Возраст (лет)	51,05 $\pm$ 1,78	64,29 $\pm$ 0,57	0,001
Мужчины/женщины (n, %)	38 (93) / 3 (7)	145 (78) / 41 (22)	0,03
Курение (n, %)	31 (75,6)	119 (64,0)	0,16
Семейный анамнез ИБС (n, %)	7 (17,1)	23 (12,4)	0,42
СД 2 типа (n, %)	8 (19,5)	34 (18,3)	0,86
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,20 $\pm$ 0,91	28,44 $\pm$ 0,37	0,07
Ожирение и избыточная масса тела (n, %)	34 (82,9)	143 (76,9)	0,72
ОХС (ммоль/л)	5,37 $\pm$ 0,23	4,94 $\pm$ 0,08	0,08
ХСЛПНП (ммоль/л)	3,22 $\pm$ 0,21	2,88 $\pm$ 0,09	0,14
ТГ (ммоль/л)	1,97 $\pm$ 0,19	1,80 $\pm$ 0,07	0,40
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,07 $\pm$ 0,06	1,22 $\pm$ 0,04	0,04
Глюкоза (ммоль/л)	6,57 $\pm$ 0,35	6,00 $\pm$ 0,13	0,13
Содержание 25(ОН)D (нг/мл)	12,82 $\pm$ 1,16	16,41 $\pm$ 0,74	0,01
Количество больных с перенесенным ИМ	38 (92,7)	127 (68,3%)	0,002

При анализе клинических особенностей ИБС у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше с ККТ и без нее оказалось, что перенесенный ИМ чаще выявлялся у пациентов с ККТ, чем у обследованных без

ККТ ( $p < 0,001$ ) (таблица 51). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте до 45 лет ККТ чаще выявлялась у пациентов, имеющих симптомы стенокардии, чем без них ( $p = 0,03$ ) (таблица 51), и клинические проявления стенокардии были связаны с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания, у больных с дебютом ИБС в молодом возрасте ( $OR = 6,75$ ; 95% ДИ:  $1,04 \div 43,88$ ,  $p = 0,04$ ).

Таблица 51 – Клинические особенности ишемической болезни сердца у больных ишемической болезнью сердца, с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше с комбинированной конечной точкой и без нее

Клинические особенности заболевания	Группа больных ИБС с ККТ	Группа больных ИБС без ККТ	Достоверность различий
Дебют с ИМ (n, %)	19 (65,5)	8 (66,7)	0,94
Дебют со стенокардии (n, %)	10 (34,5)	4 (33,3)	
Больные без ИМ (n, %)	1 (3,4)	2 (16,7)	<0,001
Больные, перенесшие ИМ (n, %)	28 (96,6)	10 (83,3)	
ИМ с зубцом Q (n, %)	21 (75,9)	8 (66,7)	0,76
ИМ без зубца Q (n, %)	7 (24,1)	4 (33,3)	
Стенокардия есть (n, %)	27 (93,1)	8 (66,7)	0,03
Стенокардии нет (n, %)	2 (6,9)	4 (33,3)	
Больные ИБС с СД 2 типа (n, %)	6 (20,7)	2 (16,7)	0,73
Больные ИБС без СД 2 типа (n, %)	23 (79,3)	10 (83,3)	
Больные, перенесшие 1 ИМ (n, %)	22 (75,9)	8 (66,7)	0,60
Больные, перенесшие $\geq 2$ ИМ (n, %)	7 (24,1)	4 (33,3)	
Реваскуляризация полная	19 (65,5)	12 (83,3)	0,19
Реваскуляризация не полная	10 (34,5)	2 (16,7)	
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ИМ – инфаркт миокарда.			

Не выявлено различий встречаемости ККТ в группах больных данной возрастной группы с различным количеством пораженных сосудов. Вместе с тем, перенесенное АКШ чаще отмечалось у обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше с наличием ККТ, чем без нее (у 13 (46,0%)

и у 10 (68,0%), соответственно;  $p=0,02$ ), при этом наличие в анамнезе АКШ было связано с повышением риска комбинированной конечной точки ( $OR=6,92$ ; 95% ДИ:  $1,29\div 37,05$ ,  $p=0,02$ ).

Пациенты с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше с наличием ККТ и без нее были сопоставимы по основным анамнестическим, антропометрическим, биохимическим показателям (таблица 52), но среди больных ИБС с наличием ККТ было больше курящих, чем среди обследованных пациентов без ККТ ( $p=0,02$ ) (таблица 52), при этом у курящих больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше риск ККТ был выше, чем у не курящих ( $OR=6,25$ ; 95% ДИ:  $1,33\div 29,37$ ,  $p=0,02$ ).

Таблица 52 – Основные антропометрические, анамнестические и биохимические показатели пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше с наличием комбинированной конечной точки и без нее

Показатель	Больные ИБС с ККТ (n=29)	Больные ИБС без ККТ (n=12)	p
Гипертоническая болезнь n, (%)	26 (89,7)	11 (91,7)	0,84
Курение n, (%)	25 (86,2)	6 (50,0)	0,02
Семейный анамнез ИБС n, (%)	5 (17,2)	2 (16,7)	0,97
Сахарный диабет 2 типа n, (%)	6 (20,7)	2 (16,7)	0,77
Глюкоза сыворотки, (ммоль/л)	$6,91\pm 0,47$	$5,80\pm 0,26$	0,04
Ожирение/ Избыточная масса тела n, (%)	22 (75,9)	8 (67,0)	0,95
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$30,58\pm 1,03$	$29,45\pm 1,81$	0,59
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	$11,47\pm 4,13$	$18,88\pm 3,24$	0,17
ОХС >4 ммоль/л n, (%)	23 (79,3)	9 (75,0)	0,76
ХС ЛПНП >1,4 ммоль/л n, (%)	28 (96,6)	11 (91,7)	0,51
ТГ >1,7 ммоль/л n, (%)	17 (58,6)	5 (41,7)	0,32
Дефицит 25(ОН)D n, (%)	27 (93,1)	6 (50,0)	0,02
Примечание – ИМТ – индекс массы тела; p – достоверность различий.			

В данной группе больных ИБС уровень глюкозы сыворотки крови был выше у больных с наличием ККТ, чем у обследованных пациентов без ККТ ( $p=0,04$ ) (таблица 52). Показатели липидного спектра крови у больных с дебютом ИБС в молодом возрасте с ККТ и без нее не различались ( $p>0,05$ ), большинство больных в обеих группах не достигли целевых уровней липидов (таблица 52). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и моложе с наличием комбинированной конечной точки и без нее уровень 25(OH)D не различался (таблица 52). В данной группе больных ИБС дефицит 25(OH)D чаще выявлялся у больных ИБС с ККТ, чем без нее ( $p=0,02$ ) (таблица 52), при этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше с дефицитом 25(OH)D риск ККТ был выше, чем у обследованных пациентов без дефицита 25(OH)D (OR=13,50; 95% ДИ: 2,17÷84,04,  $p=0,005$ ).

Пациенты с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с наличием ККТ и без нее были сопоставимы по основным анамнестическим, антропометрическим, биохимическим показателям (таблица 53). Показатели липидного спектра крови у больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет с ККТ и без нее не различались ( $p>0,05$ ), большинство больных в обеих группах не достигли целевых уровней липидов (таблица 53). Вместе с тем, среди больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет и наличием ККТ отмечалось больше курящих, чем в группе больных без ККТ ( $p=0,002$ ) (таблица 53). При проведении статистического анализа установлено, что наличие в анамнезе курения у больных ИБС с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ассоциируется с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания (OR=2,69; 95%ДИ:1,45÷4,99,  $p=0,002$ ).

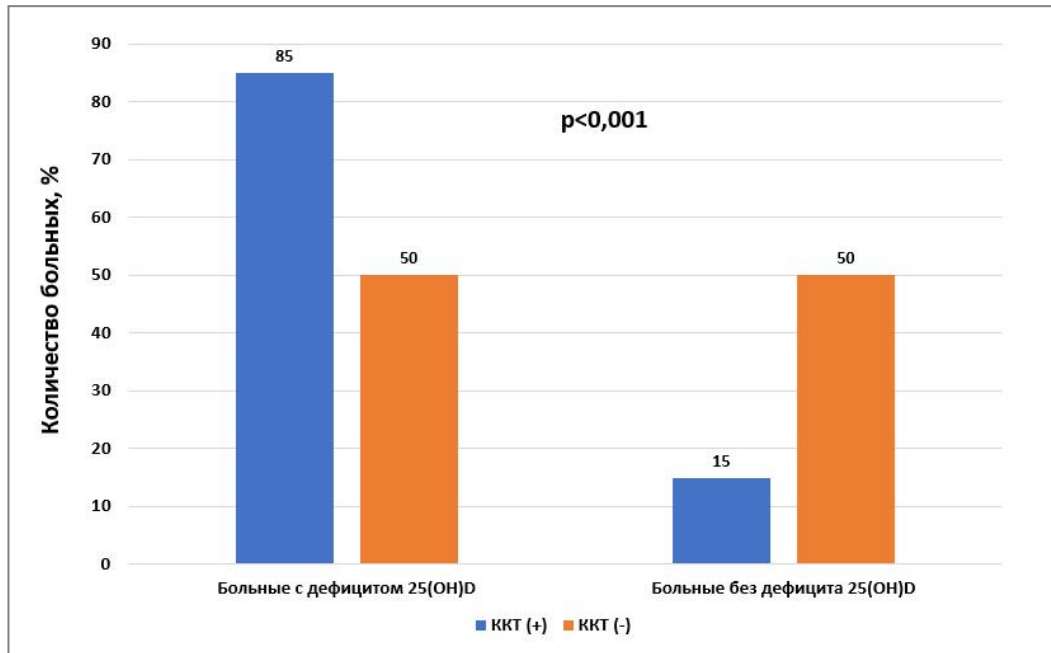
У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с наличием ККТ и без нее уровень 25(OH)D не различался ( $p=0,12$ ) (таблица 53). При этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет и наличием ККТ дефицит 25(OH)D выявлялся чаще, чем у обследованных пациентов без ККТ (у 55 (85,0%) и у 24 (50,0%), соответственно;  $p<0,001$ ) (рисунок 18). Наличие дефицита 25(OH)D было связано с повышением риска

неблагоприятного прогноза заболевания у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (OR=5,50; 95%ДИ: 2,28÷13,26, p=0,0001).

Таблица 53 – Основные антропометрические, анамнестические и биохимические показатели пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с наличием комбинированной конечной точки и без нее

Показатель	Больные ИБС с ККТ (n=97)	Больные ИБС без ККТ (n=89)	p
Гипертоническая болезнь n, (%)	96 (99,0%)	84 (94,4%)	0,08
Курение n, (%)	72 (74,2%)	46 (51,7%)	0,002
Семейный анамнез ИБС n, (%)	9 (9,3%)	13 (14,6%)	0,26
Сахарный диабет 2 типа n, (%)	20 (20,6%)	13 (14,6%)	0,28
Глюкоза сыворотки, (ммоль/л)	6,08±0,17	5,90±0,20	0,49
Ожирение/ Избыточная масса тела n, (%)	64 (66,0%)	60 (67,4%)	0,84
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,55±0,48	28,33±0,57	0,77
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	13,62±3,56	20,31±2,43	0,12
ОХС >4 ммоль/л n, (%)	72 (74,2%)	65 (73,0%)	0,85
ХС ЛПНП >1,4 ммоль/л n, (%)	92 (94,8%)	83 (93,3%)	0,65
ТГ >1,7 ммоль/л n, (%)	37 (38,1%)	34 (38,2%)	0,99
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых показателей липидного спектра крови у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки и без нее; ККТ – комбинированная конечная точка.			





Примечание – ККТ (+) – больные с комбинированной конечной точкой;  
ККТ (-) – больные без комбинированной конечной точки.

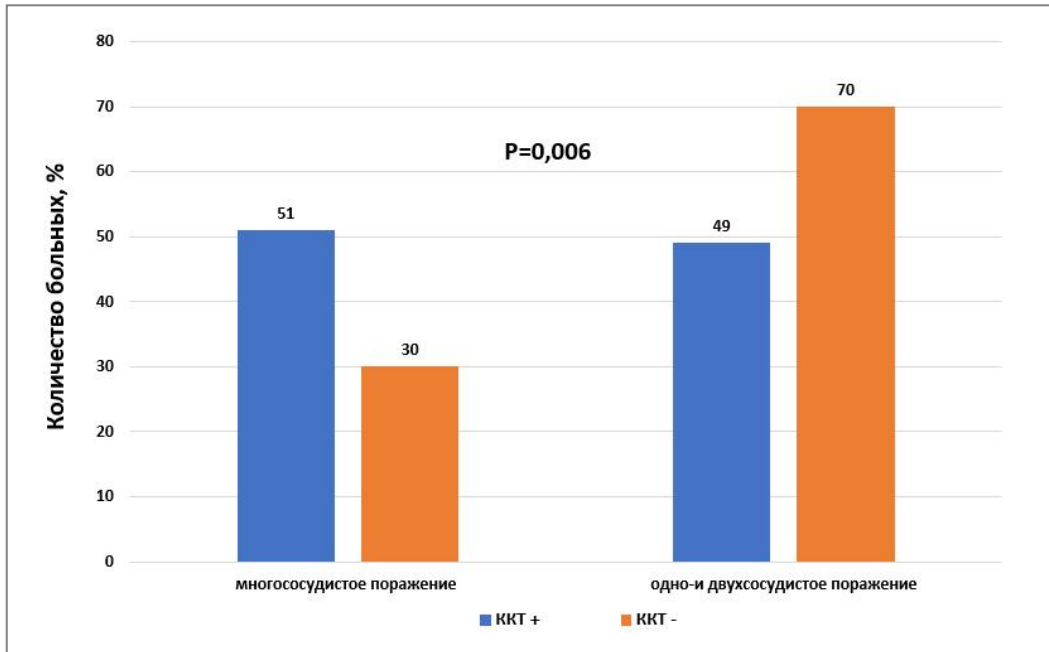
Рисунок 18 – Доля больных с дефицитом и без дефицита 25(OH)D среди больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет в группах с комбинированной конечной точкой и без нее

При анализе клинических особенностей течения ИБС у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет в группах с ККТ и без нее было установлено следующее. ИМ с зубцом Q чаще выявлялся у больных ИБС с наличием ККТ, чем без нее ( $p=0,01$ ) (таблица 54), при этом наличие ИМ с зубцом Q было связано с увеличением риска неблагоприятного прогноза заболевания (OR=2,55; 95% ДИ: 1,23÷5,30,  $p=0,01$ ).

Таблица 54 – Клинические особенности ишемической болезни сердца у больных ишемической болезнью сердца, с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с комбинированной конечной точкой и без нее

Клинические особенности заболевания	Группа больных ИБС с ККТ (n=97)	Группа больных ИБС без ККТ (n=89)	Достоверность различий
Дебют с ИМ (n, %)	44 (45,4)	37 (41,6)	0,60
Дебют со стенокардии (n, %)	53 (54,6)	52 (58,4)	
Больные без ИМ (n, %)	30 (30,9)	29 (32,6)	0,81
Больные, перенесшие ИМ (n, %)	67 (69,1)	60 (67,4)	
ИМ с зубцом Q (n, %)	35 (51,5)	18 (30,3)	0,01
ИМ без зубца Q (n, %)	32 (48,5)	42 (69,7)	
Стенокардия I-II ФК (n, %)	49 (52,6)	56 (68,5)	0,04
Стенокардия III-IV ФК (n, %)	43 (47,4)	26 (31,5)	
Больные ИБС с СД 2 типа (n, %)	20 (20,6)	14 (15,7)	0,39
Больные ИБС без СД 2 типа (n, %)	77 (79,4)	75 (84,3)	
Больные, пренесшие 1 ИМ (n, %)	59 (83,5)	51 (88,8)	0,39
Больные, пренесшие $\geq 2$ ИМ (n, %)	16 (16,5)	10 (11,2)	
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс.			

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет и с наличием ККТ чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий, чем у обследованных пациентов без ККТ (у 49 (51,0%) человек и у 27 (30,0%) человек, соответственно;  $p=0,006$ ) (рисунок 19), при этом наличие многососудистого поражения коронарного русла было связано с увеличением риска неблагоприятного прогноза заболевания у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (ОР=2,34; 95%ДИ: 1,28÷4,28,  $p=0,006$ ).



Примечание – ККТ (+) – больные с комбинированной конечной точкой;  
ККТ (-) – больные без комбинированной конечной точки.

Рисунок 19 – Частота комбинированной конечной точки в группах больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий

В группе больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет с ККТ чаще выявлялась стенокардия напряжения III-IV ФК, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (таблица 54), при этом наличие стенокардии напряжения высокого функционального класса было связано с повышением риска ККТ (ОР=1,89; 95%ДИ: 1,02÷3,51, p=0,04) (рисунок 20).

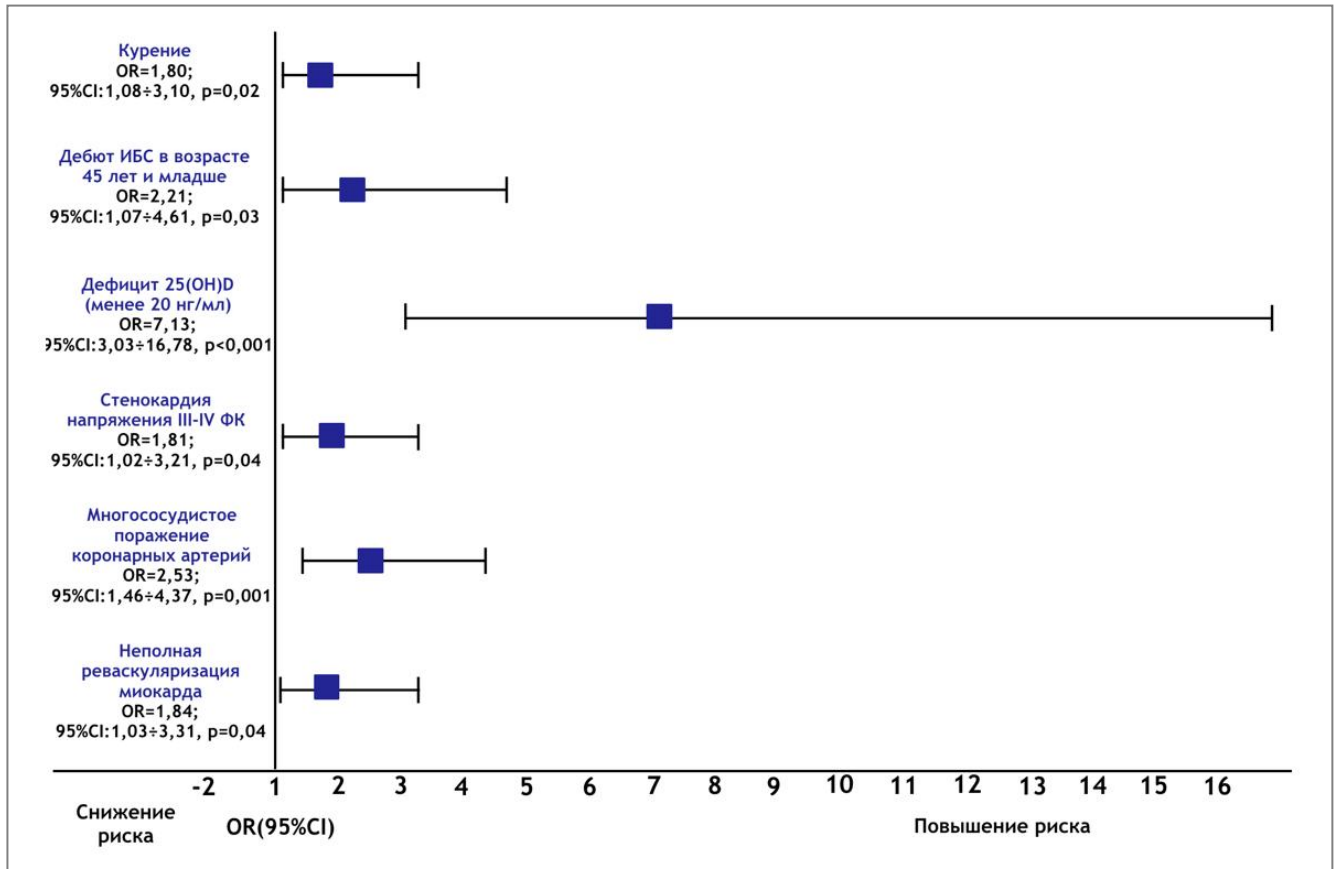


Рисунок 20 – Основные факторы, влияющие на прогноз больных ишемической болезнью сердца

Таким образом, при анализе результатов проспективного наблюдения за больными ИБС, с дебютом заболевания в различном возрасте, установлено, что основными факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются: курение, стенокардия III-IV функциональных классов, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарных артерий, дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше и дефицит 25 (OH)D (рисунок 20). При уровне 25(OH)D  $\leq 19,4$  нг/мл риск неблагоприятного течения ИБС увеличивается в 4,5 раза.

## Глава 7

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИБС до сих пор занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире, и РФ [4]. Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее грозной и зачастую летальной формой ИБС. Несмотря на то, что ИМ в основном встречается у пациентов старше 45 лет, в последние годы его частота в молодом возрасте растет [21, 137]. Что касается определения «молодой возраст» для больных ИБС и ИМ, то литературе нет универсального определения «молодого» в отношении ИМ. В большинстве исследований «молодые больные ИБС» определяются как лица в возрасте от 30 до 55 лет [137]. В данной работе к пациентам молодого возраста были отнесены больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше [7, 127, 140].

Считается, что сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной неблагоприятных исходов ИБС у молодых людей, в отличие от снижения количества неблагоприятных исходов в других возрастных группах [20, 111]. Действительно, в проведенном исследовании, было установлено, что у 71% больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше за период наблюдения 4,2 года наблюдались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, тогда как в группе больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет частота этих событий была значительно меньше. Более того, риск неблагоприятного течения ИБС у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше в 2,21 раза выше, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте.

Вместе с тем, в ряде работ установлено, что прогноз у больных с дебютом ИБС в молодом возрасте лучше, чем у больных более старшего возраста [128]. Так, по данным Norwegian Myocardial Infarction Register внутрибольничная смертность у пациентов моложе 45 лет была ниже, чем в других возрастных

группах, но почти каждый десятый пережил новое сердечно-сосудистое событие (смерть, нефатальный инсульт, ИМ) за время наблюдения (2,4 года) [91].

Более того описаны расовые и гендерные различия в прогнозе больных, перенесших ИМ в молодом возрасте. Так по данным V. Raparelli et al. (2021) молодые люди негроидной расы с ИМ, особенно женщины, имели более высокие показатели повторных госпитализаций по поводу сердечных заболеваний в течение 1 года, чем пациенты европеоидной расы [87]. Вместе с тем T.S. Margroush et al. не подтвердили подобной закономерности [62].

По полученным в проведенной работе данным доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составила 12,1%. В группе больных с дебютом ИБС в молодом возрасте 92% больных перенесли ИМ, тогда как в более старшей группе ИМ перенесли 67,5% больных, в исследовании K. Matsis et al. (2017) получены аналогичные данные [63]. Хотя по данным Норвежского регистра (Norwegian Myocardial Infarction Register (NORMI)) доля больных с дебютом ИБС и ИМ в возрасте до 45 лет составляла всего 4,4% [91]. В связи с отсутствием единого возрастного критерия «молодого ИМ», доля таких больных в различных исследованиях может различаться. Так по данным M. Kayıkcıoğlu et al. доля ИМ у молодых людей варьирует от 5% до 13% в зависимости от возрастного предела, используемого для определения «молодого» ИМ [128].

С нашей точки зрения группа больных ИБС с дебютом заболевания в молодом возрасте изучена недостаточно, и, вероятно, имеет свой уникальный профиль факторов риска. Можно предположить, что у больных молодого возраста большую роль в увеличении риска развития ИБС и ИМ играет генетическая предрасположенность и другие нетрадиционные факторы риска, и меньшую роль традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, чем у людей пожилого возраста. Это подчеркивает необходимость изучения особенностей профиля факторов риска ИБС, ИМ и особенностей течения заболевания у лиц молодого возраста [20]. Поэтому в данной работе были оценены традиционные и нетрадиционные (полиморфизм гена рецептора витамина D, обеспеченность

25(OH)D) факторы риска ССЗ у пациентов с дебютом ИБС и ИМ в различном возрасте.

По встречаемости курения, отягощенной по ИБС наследственности, СД 2 типа, ожирению или избыточной массе тела пациенты с дебютом заболевания в различном возрасте были сопоставимы. Гипертоническая болезнь выявлялась реже у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в других возрастных группах, что согласуется с данными К. Matsis et al. (2017) [63].

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что общепризнанные факторы риска ИБС и ИМ становятся все более распространенными среди лиц молодого возраста, что подтверждается и результатами других исследователей [10, 21, 63, 137].

Результаты проведенной работы показали, что доля мужчин с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше была значительно больше, чем доля женщин (88% и 12%), более того у мужчин до 60 лет риск ИБС выше, чем у женщин сопоставимого возраста. Более высокая доля мужчин в группе с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше в нашем исследовании неувидительна, учитывая, что известно – ИБС на 7-10 лет раньше развивается у мужчин, чем у женщин [102]. Подобные результаты были получены и в других исследованиях [21, 48, 91, 111]. В данной работе установлено, что у большинства больных ИБС молодого возраста, заболевание дебютировало с ИМ, тогда как у пациентов старших возрастных групп – со стенокардии. Более того начало ИБС в возрасте 45 лет и младше ассоциировалось с повышением риска дебюта заболевания в форме ИМ. Такое начало заболевания характерно для пациентов молодого возраста [48, 122]. Также для больных с дебютом ИБС в молодом возрасте характерно одно или двух-сосудистое поражение коронарных артерий [140], что также подтверждено и в проведенном исследовании.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется генетическим факторам риска мультифакториальных заболеваний, к которым относится и ИБС. Создаются шкалы полигенного риска – взвешенная сумма индивидуальных генетических вариантов с малым эффектом, которая позволяет

улучшить прогнозирование развития ССЗ и их осложнений. Сочетание полигенного и клинического риска может способствовать точной профилактике ИБС и ее осложнений [19, 56].

Накопленные к данному моменту знания свидетельствуют о том, что шкалы полигенного риска для ИБС, фибрилляции предсердий и СД 2 типа улучшают прогнозирование течения и исходов при включении в существующие инструменты клинического риска. При других заболеваниях, таких как ишемический инсульт и гипертония, клиническое применение этих шкал пока представляется преждевременным [18].

В данной работе были проанализированы и нетрадиционные факторы риска ИБС и ИМ – уровень 25(ОН)D сыворотки крови и распределение генотипов различных вариантов гена рецептора витамина D у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и в группах сравнения сопоставимого возраста. Результаты проведенного исследования показали, что уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения. При этом дефицит 25(ОН)D выявлялся чаще у больных ИБС, в то время как достаточная обеспеченность витамином D чаще выявлялась у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС. При этом риск ИБС был в 3 раза ниже у людей с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D, чем у людей с дефицитом 25(ОН)D. Подобные результаты получены S.M. Eweida et al. (2021) [197]. Дефицит 25(ОН)D характерен для Северо-Западного региона Российской Федерации в связи с недостаточной инсоляцией [2, 12, 99].

В настоящее время доказано, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, АД [99]. D.M. Adamczak (2017) в своем обзоре, посвященном роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании ССЗ, основываясь на анализе большого числа исследований, делает вывод о четкой связи дефицита витамина D с основными патогенетическими факторами атеросклероза и его клинических проявлений [22]. Действительно, дефицит витамина D связан с эндотелиальной дисфункцией,



воспалением и кальцификацией сосудов, участвуя тем самым в патогенезе атеросклероза [143].

Результаты исследований последних лет, позволили высказать предположение о том, что уровень 25(OH)D плазмы крови может являться независимым предиктором атеросклеротического поражения коронарных артерий [99]. Действительно, при оценке тяжести коронарного атеросклероза у больных с различной обеспеченностью 25(OH)D в данной работе было установлено, что у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла уровень 25(OH)D был ниже, чем у обследованных пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением. Более того, результаты проведенного исследования показали, что у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D вероятность развития многососудистого поражения коронарных артерий в 7 раз выше, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(OH)D.

В исследовании Coronary Artery Surgery Study Score (CASSS) было установлено, что пациенты с более тяжелым коронарным атеросклерозом имели значительно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови. При этом самый низкий уровень витамина D имели женщины с трехсосудистым поражением коронарного русла, госпитализированные по поводу ОКС. Поэтому эти исследователи предлагают рассматривать низкий уровень витамина D как потенциальный фактор риска ИБС [148].

У больных СД с дефицитом 25(OH)D были более тяжелые поражения коронарных артерий, чем у больных с нормальным уровнем 25(OH)D [192]. Подобные результаты были получены и в работе E.A. Dziedzic et al. (2017) Ими были обследованы 337 пациентов с ИБС и СД, перенесших коронарографию. У пациентов без значительных поражений коронарных артерий наблюдался самый высокий уровень 25(OH)D, значительно выше, чем у пациентов с одно-, двух-, и трех-сосудистым поражением коронарных артерий. Значительно более низкий уровень 25(OH)D наблюдался у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, чем у больных, госпитализированных по поводу стабильной ИБС. Более низкие уровни 25(OH)D наблюдались у пациентов с ИМ в анамнезе

по сравнению с пациентами без предшествующего ИМ. Самый низкий уровень витамина D был выявлен у мужчин с ИБС и СД со значительными стенозами трех коронарных артерий, у госпитализированных по поводу ОКС, имеющих в анамнезе перенесенный ИМ и гиперлипидемию [28].

Mokadem et al. (2021) установили, что дефицит витамина D является независимым предиктором тяжести ишемической болезни сердца, включая процент стеноза, количество пораженных сосудов, а также степень коронарной кальцификации.

В проведенном диссертационном исследовании выраженный дефицит 25(ОН)D чаще выявлялся у больных ИБС с перенесенным ИМ в анамнезе, чем у больных ИБС без перенесенного ИМ и ассоциировался с повышением риска ИМ у больных ИБС. Уровень 25(ОН)D у больных ИБС с развитием ИМ в возрасте 45 лет и младше был ниже, чем у обследованных пациентов с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше. У обследованных пациентов без дефицита 25(ОН)D (уровень 25(ОН)D от 20 нг/мл) чаще выявлялось однососудистое и двухсосудистое поражение коронарного русла, чем многососудистое. При проведении статистического анализа установлено, что у больных ИБС с отсутствием дефицита 25(ОН)D риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D. Таким образом, при дефиците 25(ОН)D наблюдается более тяжелое поражение коронарных артерий.

Возможно, это связано со снижением экспрессии гена *VDR*. Так, М.Е.А. Vorborema et al. (2021), обследовав пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий установили, выраженное снижение экспрессии гена *VDR* у больных с более тяжелым поражением коронарных артерий [57]. Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами, полученными в работах других исследователей [101, 148, 201].

В данном исследовании произведена оценка обеспеченности 25(ОН)D больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и обследованных из групп сравнения сопоставимого возраста. Установлено, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС в возрасте 45 лет ниже, чем у больных ИБС

с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше. Полученные в данной работе результаты совпадают с результатами работы M. Verdoia et al. (2014).

В проведенном исследовании установлено, что выраженный дефицит 25(OH)D чаще выявлялся у больных ИБС с ожирением, чем с нормальной массой тела. Этот факт, можно объяснить депонированием 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в жировой ткани [114, 195]. Причем данный эффект отмечается у больных с ожирением независимо от возраста, этнической принадлежности и географического региона проживания, таким образом, пациентам с ожирением и дефицитом витамина D рекомендовано назначение более высоких его дозировок, чем пациентам с нормальным весом [217].

В настоящее время гиповитаминоз D и ожирение представляют собой два пандемических состояния, вероятно связанных друг с другом. Хотя известно, что существует тесная связь между этими состояниями, лежащий в их основе патофизиологический механизм до сих пор полностью не выяснен. Фактически, с одной стороны, ожирение само по себе, по-видимому, связано с низким уровнем циркулирующего витамина D из-за редкого пребывания на солнце, объемного разведения и секвестрации в жировой ткани. И наоборот, поскольку и адипоциты экспрессируют рецепторы и участвуют в метаболизме витамина D, можно предположить, что низкие уровни этого витамина могут быть вовлечены в адипогенез и, следовательно, в развитие ожирения [195].

Установлено, что витамин D может подавлять факторы иммунного воспаления, в частности провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1, -6, -8 и фактора некроза опухолей-альфа через систему ядерного фактора-κB. Помимо своего противовоспалительного действия, витамин D ингибирует процессы, ответственные за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, такие как трансформация макрофагов в пенистые клетки и неоваскуляризацию путем ингибирования фактора роста эндотелия сосудов [177].

Витамин D оказывает антитромботическое действие, ингибируя адгезию тромбоцитов и увеличивая выработку тромбомодулина. Принимая во внимание

его кардиопротекторный потенциал, дефицит витамина D может рассматриваться как модифицируемый фактор риска ССЗ [148].

В проведенном исследовании установлено, что наличие выраженного дефицита 25(ОН)D ассоциировалось с повышением риска ИБС, а нормальный уровень 25(ОН)D ассоциировался со снижением риска ИБС.

В данной работе уровень 25(ОН)D сыворотки крови не различался у больных ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа. Вместе с тем, в последние годы высказывается предположение о том, что гиповитаминоз D может играть роль в патогенезе большого количества метаболических заболеваний, как у детей, так и у взрослых, и, в частности, установлена связь между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, развитием СД 2 типа у лиц с ожирением. Известно, что витамин D необходим для модуляции/регуляции иммунной системы, поджелудочной железы, печени, скелетных мышц и адипоцитов, и несколько клинических исследований показали, что добавки витамина D у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом улучшают липидный профиль, гликированный гемоглобин и чувствительность к инсулину [77].

M. Metrio et al. (2015) на основании результатов проспективного наблюдения, доказали, что у больных с ОКС и дефицитом витамина D смертность выше, чем у больных с нормальным уровнем витамина D [201].

Более того, P.A. Naesgaard et al. (2015), обследовав пациентов с ОКС, выявили, что при содержании 25(ОН)D <40 нМ (<16 нг/мл) риск смерти выше, чем у пациентов с более высокими уровнями 25(ОН)D, особенно у женщин [133]. Подобные данные приводятся и в работах других исследователей [22, 121, 176, 187].

Результаты проведенного динамического наблюдения подтверждают тесную связь между низким уровнем витамина D и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБС. Так, при проведении статистического анализа установлено, что увеличение уровня 25(ОН)D ассоциируется со снижением риска комбинированной конечной точки у больных ИБС, наличие дефицита 25(ОН)D связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания у больных

ИБС. При уровне  $25(\text{ОН})\text{D} \leq 19,4$  нг/мл риск неблагоприятного течения ИБС увеличивается в 4,5 раза.

Также факторами ухудшающими прогноз больных ИБС были неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарного русла, наличие клиники стенокардии напряжения III-IV ФК, курение, что совершенно ожидаемо и совпадает с результатами многих исследований [13, 125, 126].

Известно, что уровень витамина D в крови находится под определенным генетическим контролем. Установлено, что варианты гена *VDR* могут являться новым фактором риска ИБС, связанным с развитием дефицита витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [81]. В данной работе были проанализированы 3 варианта гена рецептора витамина D – *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*. Распределения генотипов, изученных в данной работе вариантов гена *VDR* соответствовали распределению Hardy-Weinberg, за исключением распределения генотипов *ApaI* варианта гена *VDR*, подобное наблюдалось и в работе M. Abouzid et al. (2021) [204].

По полученным в проведенной работе данным встречаемость аллеля *T TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* в группе больных ИБС составила 0,57 и в группе сравнения – 0,58. Согласно базе данных ruSeq (<http://ruseq.ru/>), полученных при секвенировании экзонов жителей России, известны частоты вариантов *TaqI* гена *VDR* в российской популяции: для варианта *T* (*TaqI*) – 0,65. Среди жителей Литвы частота *T* аллеля *TaqI* варианта гена *VDR* составляет 0,69 [182]. Подобные цифры получены и при исследовании аллельной частоты у жителей турецкой части Кипра [169].

В данной работе распределение генотипов *TaqI* (rs731236) варианта гена у больных ИБС и в группе сравнения не различалось, что соответствует данным, полученным в других исследованиях [52, 88, 175]. Вместе с тем, имеются работы, в которых установлено, что генотип *tt* гена *VDR* (*TaqI* вариант) ассоциирован с ИБС и с 3,33-кратным увеличением риска развития ИМ с подъемом сегмента ST [136].

В проведенном исследовании установлено, что, наличие *tt* генотипа гена *VDR* ассоциировалось со снижением риска СД 2 типа только у больных ИБС. В данном исследовании распределение генотипов *TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* в группах больных без ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа не различалось. По данным L. Ma et al. (2020) которые обследовали 3 группы больных: здоровых добровольцев, больных с СД 2 типа с и без ИБС, большая встречаемость *Tt* генотипа *TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* наблюдалась у больных СД 2 типа с ИБС и без нее. Авторами был сделан вывод о связи данного генотипа с риском СД [64]. По данным L. Shafie et al. (2022) носительство *t* аллеля гена *VDR* ассоциировалось с риском развития ИБС в группе больных с СД 2 типа и ИБС [29].

Распределение *TT*, *Tt*, *tt* генотипов гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) у больных ИБС с наличием или отсутствием ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, курения, ожирения и избыточной массы тела не различалось. Вместе с тем, M. Abouziid et al. (2021). установили, что у людей, имеющих *t* аллель *TaqI* варианта гена *VDR*, ИМТ был выше, чем у носителей *T* аллеля данного варианта гена *VDR*. Более того, среди носителей *tt* генотипа *TaqI* варианта гена *VDR* было значительно больше пациентов с ожирением, чем среди пациентов, имеющих другие генотипы *TaqI* варианта гена *VDR* [204].

В данной работе оценено распределение генотипов и встречаемость аллелей *BsmI* варианта гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС. По данным, полученным в проведенном исследовании, встречаемость аллеля *B* среди больных ИБС и в группе сравнения без ИБС составила 0,34 и 0,45, соответственно. То есть, встречаемость аллеля *B* *BsmI* варианта гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС – жителей Санкт-Петербурга меньше, чем в других странах. Так, по данным различных исследований частота аллеля *B* *BsmI* варианта гена *VDR* составляет 0,69-0,70 [169, 182]. Возможно, имеются этнические различия в распределении генотипов и аллельной частоте *BsmI* варианта гена *VDR*. J. M. Zmuda et al. (2000) установили, что аллель *B* *BsmI* варианта гена *VDR* реже встречается среди азиатов, чем у европейцев

и африканцев [219], что вероятно обусловлено и факторами окружающей среды, поскольку азиаты подвержены солнечному свету в большей степени, чем европейцы [219].

Среди больных ИБС было достоверно больше человек, имеющих *bb* генотип (*BsmI* вариант) и *b* аллель гена *VDR*, чем в группе сравнения. Установлено, что у людей с *bb* генотипом гена *VDR*, риск ИБС в 1,99 раза выше, чем у людей с *BB* и *Bb* генотипами, а у людей с наличием *b* аллеля риск ИБС в 1,47 раз выше, чем у обследованных, имеющих *B* аллель. Подобные результаты получены S.M. Eweida et al. (2021) [197]. Более того, наличие *bb* генотипа гена *VDR* ассоциировано с повышением риска ИБС и дебюта ИБС с ИМ в возрасте 45 лет и младше. При анализе вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции было установлено повышение риска ИБС на 23% у носителей *b* аллеля по сравнению с носителями *B* аллеля гена *VDR*. При этом у носителей *bb* и *Bb* генотипов риск ИБС был на 56% и 20% выше, чем у носителей *BB* генотипа [84]. В. Akhlaghi et al. (2023) установили, что наличие *Bb* и *BB* генотипов гена *VDR* ассоциируется со снижением риска ИБС [88].

Хотя, S. Alizadeh et al. (2017) на основании мета-анализа, включившего девять исследований (5 259 больных ИБС и 1 981 человек группы сравнения), не обнаружили значимых ассоциаций между *ApaI*, *TaqI* и *BsmI* вариантами гена *VDR* и риском ИБС в любой из генетических моделей. Более того, анализ подгрупп по этническому признаку, не выявил существенной связи между любым из исследованных вариантов гена *VDR* и риском ИБС у европейцев и выходцев из Восточной Азии [52].

Многососудистое поражение коронарных артерий встречалось чаще у больных ИБС, имеющих *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410), но при этом наличие *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* не ассоциировалось с повышением риска многососудистого поражения коронарных артерий. У больных ИБС, имеющих *BB* генотип гена *VDR* риск многососудистого поражения был значительно ниже, чем у носителей *b* аллеля. Полученные результаты позволяют предположить, что *BsmI* вариант гена *VDR* связан

с распространенностью и тяжестью ИБС. Хотя, В. Akhlaghi et al. (2023), J.R. Ortlepp et al. (2003) не обнаружили связи между *BsmI* вариантом гена *VDR* и тяжестью поражения коронарных артерий [117].

Считается, что тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий в большей степени связана с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, курение, АГ, СД, тяжелое ожирение, мужской пол) [117, 136]. Хотя, согласно, полученным в данной работе результатам, встречаемость таких факторов риска как ГБ, отягощенная по ИБС наследственность, ожирение, СД 2 типа, гиперхолестеринемия у больных ИБС с различным количеством стенозированных коронарных артерий не различалась. И только курение ассоциировалось с повышенным риском многососудистого поражения коронарных артерий, что еще раз подчеркивает значимую роль курения в прогрессировании атеросклероза. Подобные результаты получены и другими исследователями [136]. По данным обзора G. Danaei et al. (2009), в котором сравнивались двенадцать модифицируемых факторов риска, гипертония и курение были причиной наибольшего числа смертей [165].

Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) у больных ИБС с наличием или отсутствием ГБ, отягощенной по ИБС наследственности, ожирения и избыточной массы тела не различалось. Вместе с тем, М. Abouzid et al. (2021) показали, что у носителей *bb* генотипа *BsmI* варианта гена *VDR* чаще встречалось ожирение, чем у носителей других генотипов данного гена [204].

По данным А. Shafie et al. (2022) генотипы *Bb* и *bb* (вариант *BsmI*) гена *VDR* были связаны со значительным повышением риска ИБС как при СД 2 типа без ИБС, так и при СД 2 типа с ИБС.

В данной работе, у больных ИБС, имеющих *BB* генотип (вариант *BsmI*) гена *VDR* риск СД 2 типа был ниже, чем у носителей других генотипов гена *VDR*. При этом наличие *bb* генотипа гена *VDR* было связано с повышением риска СД 2 типа у больных ИБС. Распределение *BB*, *Bb*, *bb* генотипов и встречаемость *B* и *b* аллелей гена рецептора витамина D (*BsmI* вариант, rs1544410) в группе сравнения



без ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа не различалось. Вероятно, это свидетельствует о том, что только у больных ИБС наличие *bb* генотипа гена *VDR* связано с повышением риска СД 2 типа. S. Aravindhana et al. (2021), проведя мета-анализ 47 исследований, также обнаружили связь *BsmI* варианта гена *VDR* с риском СД 2 типа [208]. Хотя, Y. Liu et al. (2021) проведя мета-анализ 37 исследований посвященных данной проблеме, установили, что *BB* генотип (*BsmI* вариант) гена *VDR* был связан со значительно сниженным риском СД 2 типа, но только у азиатов [68]. Вместе с тем, Hussain Fatma и Sattar Naila Abdul (2019), W.N.A. Zakaria et al. (2021) не обнаружили связи *BsmI* варианта гена *VDR* с риском СД 2 типа [27, 69].

По данным, полученным в проведенной работе, наличие определенных генотипов *BsmI* варианта гена *VDR* ассоциировалось с особенностями течения ИБС. Так носительство *bb* генотипа гена *VDR* у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии, с повышением риска ИМ, в том числе в возрасте 45 лет и младше.

В данном исследовании установлено распределение генотипов и встречаемость аллелей *ApaI* (*rs7975232*) варианта гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС. Аллельная частота в обследованных группах не различалась (0,58 и 0,50, соответственно). По данным различных авторов частота *a* аллеля *ApaI* (*rs7975232*) варианта гена *VDR* колеблется в различных популяциях от 0,37 до 0,51 [30, 169, 182, 204].

В данной работе установлено, что генотип *aa* *ApaI* (*rs7975232*) варианта гена *VDR* чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения без ишемической болезни сердца. При проведении статистического анализа установлено, что у носителей *aa* генотипа и аллеля *a* гена *VDR* (*ApaI* вариант) риск ИБС, ИМ, риск ИМ в возрасте 45 лет и младше, вероятность дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии выше, чем у носителей других генотипов данного варианта гена *VDR*. Подобные результаты получены в мета-анализе, проведенном S. Tabaei et al. (2021). По данным этого мета-анализа, в который было включено 14 статей, содержащих 20 398 больных ИБС и 9371 человек группы сравнения,

было установлено, что вариант *ApaI* гена *VDR* может увеличивать риск ИБС, прежде всего среди азиатского населения [154], в связи с чем *ApaI* вариант гена *VDR* можно рассматривать как генетический фактор риска ИБС, особенно у азиатского населения.

При проведении статистического анализа установлено, что у больных ИБС, имеющих *aa* генотип гена *VDR* риск СД 2 типа выше, чем у больных ИБС с другими генотипами гена *VDR*. Распределение генотипов и встречаемость *A* и *a* аллелей гена рецептора витамина D (*ApaI* (*rs7975232*) вариант) в группах сравнения с СД 2 типа и без СД 2 типа не различались, таким образом, наличие *aa* генотипа гена *VDR* ассоциируется с повышением риска СД 2 типа только у больных ИБС.

Хотя, D.G. Yavuz et al. (2022) не обнаружили связи *ApaI* варианта гена *VDR* с риском развития СД 2 типа [202, 208].

Распределение *AA*, *Aa*, *aa* генотипов гена *VDR* не различалось у больных, имеющих и не имеющих такие традиционные факторы риска ишемической болезни сердца, как ГБ, семейный анамнез ИБС, ожирение и избыточная масса тела. Вместе с тем, M. Abouziid et al. (2021) при анализе *ApaI* варианта гена *VDR* выявили достоверные различия в частоте аллелей у больных с ГБ. Так, 99% больных с ГБ имели генотип *aa* *ApaI* варианта гена *VDR*. Кроме того, более высокая частота ожирения была у носителей, по крайней мере, одного аллеля *a* *ApaI* варианта гена *VDR* [204].

В данной работе установлено, что у больных ИБС с наличием *AA* генотипа гена *VDR* риск многососудистого поражения коронарных артерий ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих другие генотипы исследуемого гена.

Что касается уровня 25(OH)D в сыворотке крови у людей с различными вариантами гена *VDR*, то по данным, полученным в проведенном исследовании, у больных ИБС, имеющих различные генотипы *TaqI* варианта гена *VDR* содержание 25(OH)D в сыворотке крови не различалось. M. Abouziid et al. (2021) получили подобные результаты, обследовав пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте [204]. Однако, M.A.A. Maaty et al. (2015), обследовав мужчин,

перенесших ИМ в молодом возрасте сделали вывод о том, что уровень 25(OH)D не связан с *TaqI* вариантом гена *VDR*, но связан с *ApaI* вариантом гена *VDR* у мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте [210]. Действительно, в проведенном исследовании, у больных ИБС с *AA* генотипом гена *VDR* (*ApaI* вариант, rs7875232), содержание 25(OH)D в сыворотке крови, было выше, чем у больных ИБС с *Aa* и *aa* генотипами данного гена, что согласуется с результатами работ М. Abouزيد et al. (2021), М.А.А. Maaty et al. (2015).

Уровень 25(OH)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *bb* генотип (*BsmI* (rs1544410) вариант) гена *VDR* был ниже, чем у обследованных пациентов, имеющих *BB* и *Bb* генотипы гена *VDR*. *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* (*BsmI* (rs1544410) вариант) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D (<20 нг/мл), чем без дефицита 25(OH)D (≥20 нг/мл), что также согласуется с результатами работ М. Abouزيد et al. (2021), М.А.А. Maaty et al. (2015).

Работ, посвященных изучению различных вариантов гена *VDR* на фоне различного уровня обеспеченности витамином D, немного, и данные их противоречивы. Так, S. Giovinazzo et al. (2017) не выявили различий в уровне 25(OH)D сыворотки крови у носителей различных генотипов *TaqI*-, *BsmI*-, *ApaI* вариантов гена *VDR* [209]. G. Tuncel et al. (2019), E. Punceviciene et al. (2021) также не обнаружили различий в содержании 25(OH)D у пациентов с различными вариантами гена *VDR*, за исключением *FokI*- (rs2228570) варианта [169, 182].

Вместе с тем в ряде работ было установлено, что генотипы *bb* (*BsmI*) и *aa* (*ApaI*) ассоциированы с низким уровнем обеспеченности витамином D, и генотипы *BsmI/bb* и *ApaI/aa* ассоциировались с дефицитом витамина D в 2,36 и 7,99 раза с большей вероятностью [26].

По нашим данным, наличие *b* и *a* аллелей гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI* варианты) ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС в молодом возрасте, и было связано с более частым развитием дефицита 25(OH)D у обследованных пациентов с наличием данных аллелей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании, установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста. Так, для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, риск неблагоприятного течения ИБС у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше в 2,21 раза выше, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте. Начало ИБС в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Одно- и двух-сосудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше, чем для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше. Доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. При этом, общепризнанные факторы риска ИБС и ИМ становятся все более распространенными среди лиц молодого возраста.

Для больных ИБС характерно низкое содержание 25(ОН)D сыворотки крови, наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий, и также является фактором, ухудшающим прогноз заболевания.

Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда и с повышением риска дефицита 25(ОН)D.

Хотя наши результаты не выявили четкой связи между уровнем обеспеченности витамином D и вариантами гена *VDR*, однако показали, что дефицит витамина D и наличие отдельных вариантов гена *VDR* могут рассматриваться как дополнительные факторы риска ИБС и неблагоприятного прогноза, прежде всего у людей молодого возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. Установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста: для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Многососудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, чем для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше.
2. У больных ишемической болезнью сердца содержание 25(ОН)D сыворотки крови ниже, чем в группе больных без ишемической болезни сердца. Наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий.
3. Распределение генотипов при *TaqI* (*rs731236*) варианте гена рецептора витамина D в группах сравнения и больных ишемической болезнью сердца не различается. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (*rs7975232*)), *bb* генотипа и *b* аллеля (*BsmI* (*rs1544410*) вариант) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда.
4. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (*rs7975232*)) и *bb* (вариант *BsmI* (*rs1544410*)) гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью ассоциируется с повышением риска дефицита 25(ОН)D.

5. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциирован с повышением риска многососудистого поражения коронарных артерий, наличие *AA* (вариант *ApaI* (rs7975232)) генотипа и *BB* генотипа (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий.
6. Факторами, ухудшающими прогноз ишемической болезни сердца, являются курение, стенокардия III-IV функциональных классов, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарных артерий, дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше и дефицит 25 (ОН)D. При уровне 25(ОН)D  $\leq 19,4$  нг/мл риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных ишемической болезнью сердца и здоровых людей, прежде всего, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо определить содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, так как выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, многососудистого поражения коронарных артерий и неблагоприятным прогнозом у больных ишемической болезнью сердца.

Для выявления групп риска ишемической болезни сердца, особенно среди людей молодого возраста рекомендуется определять генотипы *ApaI* (rs7975232) и *BsmI* (rs1544410) вариантов гена рецептора витамина D.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГГТ	– гамма-глутамилтрансфераза
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	– инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	– индекс массы тела
КАГ	– коронарная ангиография
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
мРНК	– матричная рибодезоксинуклеиновая кислота
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОР	– отношение рисков
ОХС	– общий холестерин
ПААГ	– полиакриламидный гель
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	– сахарный диабет
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок

ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ЧКВ	– чрезкожное коронарное вмешательство
Hb <sub>A1c</sub>	– гликированный гемоглобин
TF	– тканевой фактор
VDR	– рецептор витамина D

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 84-92. – doi: 10.14341/probl12736.
2. Дефицит витамина D, иммунное воспаление и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович, Т.Л. Каронова [и др.] // Трансляционная медицина. – Санкт-Петербург: Изд-во Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, 2015. – С. 416-422.
3. Дефицит витамина D : клинические рекомендации / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая [и др.]. – 2021. – [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/d\\_2021.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/d_2021.pdf).
4. Здравоохранение в России. 2021 : статистический сборник / Росстат. – Москва, 2021. – 171 с.
5. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста / А.Э. Имаева, Е.М. Туаева, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 93-99. – doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.
6. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза / Е.Ю. Андреевко, И.С. Явелов, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 24-34. – doi: 10.18087/cardio.2018.11.10195.
7. Константинова, Е.В. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания./ Е.В. Константинова, Н.М. Балаян, Н.А. Шесток // Клиницист. – 2017. – Т. 11. – С. 10-15.

8. Косматова, О.В. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности / О.В. Косматова, М.А. Мягкова, И.А. Скрипникова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 140-148. – doi: 10.17116/profmed202023031140.
9. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7-16 лет: интеллектуальный анализ данных. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.Н. Захарова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – Т. 4. – С. 58-67. – doi: 10.24411/2588-0519-2017-00031.
10. Новикова, И.А. Профиль факторов риска инфаркта миокарда: фокус на молодой возраст / И.А. Новикова, О.В. Хлынова, Л.А. Некрутенко // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 3. – С. 160-166. – doi: 10.21668/health.risk/2021.3.16.
11. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с различной обеспеченностью витамином D, жителей Санкт-Петербурга: ассоциация с комплексом генотипов рецептора витамин D / О.А. Беркович, Ж.И. Ионова, С.Н. Пчелина [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 6-14.
12. Полиморфизмы BsmI, ApaI, TaqI и FokI гена VDR и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева, А.А. Быстрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 557-567.
13. Прогнозирование неблагоприятных сердечнососудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / В.К. Зафираки, К.В. Скалецкий, А.М. Намитоков [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 115-122. – doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1020.
14. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK); Европейское общество по

- изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 121-193.
15. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – 2020. – URL: [https://scardio.ru/content/activities/2021/guide/Barbarash\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2021/guide/Barbarash_IBS.pdf).
  16. Сытая, Ю.С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии / Ю.С. Сытая // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 4602. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602.
  17. Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт / Росстат. – Москва, 2021. – <https://rosstat.gov.ru>.
  18. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у гериатрического контингента Республики Саха (Якутия) / Н.С. Архипова, А.Л. Арьев, Е.К. Попова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 472-477.
  19. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study / X. Lu, Z. Liu, Q. Cui [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 18. – P. 1702-1711. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac093.
  20. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals / R. Gulati, A. Behfar, J. Narula [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2020. – Vol. 95, № 1. – P. 136-156. – doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.001.
  21. Acute myocardial infarction in young patients / W. Zasada, B. Bobrowska, K. Plens [et al.] // Kardiol. Pol. – 2021. – Vol. 79, № 10. – P. 1093-1098. – doi: 10.33963/KP.a2021.0099.
  22. Adamczak, D.M. The Role of Toll-Like Receptors and Vitamin D in Cardiovascular Diseases / D.M. Adamczak // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 2252. – doi: 10.3390/ijms18112252.
  23. Ades, P.A. Obesity in coronary heart disease: An unaddressed behavioral risk factor / P.A. Ades, P.D. Savage // Prev. Med. – 2017. – Vol. 104. – P. 117-119. – doi: 10.1016/j.ypmed.2017.04.013.

24. 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 / D.A.F. Ferrarezi, N. Bellili-Muñoz, D. Dubois-Laforgue [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 263-270. – doi:10.1016/j.diabet.2012.11.004.
25. Association between Vitamin D Levels and Presence, Severity of Coronary Artery Disease / E. Serpil, S. Elif, O. Emre [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 18. – P. 119. – doi:10.1016/j.jacc.2013.08.362.
26. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth / L.V. Dutra, F.A. Affonso-Kaufman, F.R. Cafeo [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 3. – doi: 10.1186/s12884-019-2671-2.
27. Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms (BsmI and FokI) and Glycemic Control among Patients with Type 2 Diabetes / W.N.A. Zakaria, N.M. Yunus, N.M. Yaacob [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 1595. – doi: 10.3390/ijerph18041595.
28. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes / E.A. Dziedzic, J.S. Gąsior, M. Pawłowski [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 3929075. – doi: 10.1155/2017/3929075.
29. Association of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Genetic Variants With Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Saudi Patients / A. Shafie, A.E. Askary, M. Almehmadi [et al.] // *In Vivo.* – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 1444-1452. – doi: 10.21873/invivo.12850.
30. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients / R. Abdollahzadeh, M.H. Shushizadeh, M. Barazandehrokh [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2021. – Vol. 96. – P. 105098. – doi: 10.1016/j.meegid.2021.105098.
31. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-Hydroxy Vitamin D levels in vitiligo – A case-control study / I. Hassan, Y.J. Bhat, S. Majid

- [et al.] // *Indian Dermatol. Online J.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 131-138. – doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_97\_18.
32. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in North Indian children with asthma: a case-control study / N. Awasthi, S. Awasthi, S. Pandey, S. Gupta // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 24-34.
33. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association / A.S. Volgman, L.S. Palaniappan, N.T. Aggarwal [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 1. – P. 1-34. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000580.
34. Barsony, J. Molybdate increases intracellular 3', 5'-guanosine cyclic monophosphate and stabilizes vitamin D receptor association with tubulin-containing filaments / J. Barsony, W. McKoy // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267, № 34. – P. 24457-24465.
35. b-Gamma-glutamyltransferase activity in human vulnerable carotid plaques / A. Pucci, M. Franzini, M. Matteucci [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 237, № 1. – P. 307-313. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.028.
36. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A. Burgaz, N. Orsini, S.C. Larsson [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, № 4. – P. 636-645. – doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
37. Brown, J.C. Risk Factors For Coronary Artery Disease / J.C. Brown, T.E. Gerhardt, E. Kwon // In: *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410>.
38. Cai, Q. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update / Q. Cai, V.K. Mukku, M. Ahmad // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 331-339. – doi: 10.2174/1573403x10666140214122234.
39. Can self-perceived easy fatigability be a predictor of vitamin D deficiency in young Indian women? / S.K. Rai, T.P. Gupta, M. Kashid [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 997-1002. – doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_862\_19.

40. Cardiovascular and Cancer Mortality in Very Elderly Post-Myocardial Infarction Patients Receiving Statin Treatment / K. Gransbo, O. Melander, L. Wallentin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 13. – P. 1362-1369. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.013.
41. Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association / M.R. Carnethon, J. Pu, G. Howard [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136, № 21. – P. 393-423. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000534.
42. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic re-view with meta-analysis / D. Giugliano, P. Chiodini, M.I. Maiorino [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1165-1169. – doi: 10.1007/s40618-019-01047-0.
43. Cardoso, M.P. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease / M.P. Cardoso, L.A.L. Pereira // *Nefrologia (Engl Ed).* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 18-28. – doi: 10.1016/j.nefro.2018.07.004.
44. Characterization of Coronary Artery Disease in Young Adults and Assessment of Long-term Outcomes / A. Hassan, R. Jaffe, R. Rubinshtein [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 613-618.
45. Characterization of the metabolic profile associated with serum 25-hydroxyvitamin D: a cross-sectional analysis in population-based data / S. Vogt, S. Wahl, J. Kettunen [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 1469-1481. – doi: 10.1093/ije/dyw222.
46. Charoenngam, N. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease / N. Charoenngam, M.F. Holick // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2097. – doi: 10.3390/nu12072097.
47. Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / M.S.K. Wong, R. Delansorne, R.Y.K. Man [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 14. – P. H1226-H1234. – doi: 10.1152/ajpheart.00288.2010.



48. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr) / A. Gopalakrishnan, H. Sivadasanpillai, S. Ganapathi [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2020. – Vol. 152, № 3. – P. 263-272. – doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1090\_18.
49. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor/ A.R. Baker, D.P. McDonnell, M. Hughes [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85, № 10. – P. 3294-3298. – doi: 10.1073/pnas.85.10.3294.
50. Colotta, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D / F. Colotta, B. Jansson, F. Bonelli // *J. Autoimmun.* – 2017. – Vol. 85. – P. 78-97. – doi: 0.1016/j.jaut.2017.07.007.
51. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults  $\leq 35$  years of age: a hospital-based observational study / J. Sun, W. Han, S. Wu [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 484. – doi: 10.1186/s12872-021-02302-0.
52. Common Variants of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Alizadeh, K. Djafarian, H. Alizadeh [et al.] // *J. Nutrigenet Nutrigenomics.* – 2017. – Vol. 10, № 1-2. – P. 9-18. – doi: 10.1159/000455914.
53. Coronary artery bypass surgery in young adults: excellent perioperative results and long-term survival / J. Saraiva, P.E. Antunes, M.J. Antunes [et al.] // *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 691-695. – doi: 10.1093/icvts/ivw407.
54. Coronary Artery Calcium Scoring in Young Adults: Evidence and Challenges / M. Saad, N.V. Pothineni, J. Thomas [et al.] // *Curr. Cardiol. Reports.* – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 10. – doi: 10.1007/s11886-018-0951-5.
55. Correlation between vitamin D level and coronary artery calcification / H. Sajjadih, A. Sajjadih, Z.K. Koopaei [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 25. – P. 51. – doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1080\_18.

56. Crea, F. The risk of 'hidden' sodium and of low vitamin D levels / F. Crea // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 18. – P. 1687-1690. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac203.
57. De Albuquerque Borborema, M.E. Down regulation of VDR gene expression in metabolic syndrome and atherosclerosis' patients: Cause or consequence? / M.E. De Albuquerque Borborema, D.C. Oliveira, J. De Azevêdo Silva // *Gene.* – 2021. – Vol. 771. – P. 145341. – doi: 10.1016/j.gene.2020.145341.
58. Demonstration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro / J. Merke, W. Hofmann, D. Goldschmidt [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 1987. – Vol. 41, № 2. – P. 112-114. – doi: 10.1007/BF02555253.
59. Desvergne, B. Transcriptional regulation of metabolism / B. Desvergne, L. Michalik, W. Wahli // *Physiology Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 465-514. – doi: 10.1152/physrev.00025.2005.
60. Determinants of vitamin D activation in patients with acute coronary syndromes and its correlation with inflammatory markers / A.M.S. Afifeh, M. Verdoia, M. Nardin, [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 36-43. – doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.021.
61. Dey, A. Serum calcium, parathormone, calcitonin, vitamin D and their relationships with craving during early abstinence in alcohol use disorder: A hospital based prospective study / A. Dey, S. Khanra, K.K. Kshitiz // *Asian J. Psychiatr.* – 2021. – Vol. 66. – P. 102898. – doi: 10.1016/j.ajp.2021.102898.
62. Differences in Baseline Characteristics and Outcomes in Young Caucasians and African Americans with Acute Myocardial Infarction / T.S. Marroush, A.V. Sharma, B. Botros [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 361, № 2. – P. 238-243. – doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.004.
63. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction / K. Matsis, A. Holley, A. Al-Sinan [et al.] // *Heart Lung Circulation.* – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 566-571. – doi: 10.1016/j.hlc.2016.09.007.

64. Diminished 25-OH vitamin D3 levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases / L. Ma, S. Wang, H. Chen [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. e23137. – doi: 10.1002/jcla.23137.
65. Dusso, A.S. Vitamin D / A.S. Dusso, A.J. Brown, E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 1. – P. 8-28. – doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
66. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases - incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies / A. Salehi-Abargouei, Z. Maghsoudi, F. Shirani [et al.] // *Nutrition.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 611-618. – doi: 10.1016/j.nut.2012.12.018.
67. El-Sharkawy, A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications / A. El-Sharkawy, A. Malki // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 14. – P. 3219. – doi: 10.3390/molecules25143219.
68. Evaluation of association studies and a systematic review and meta-analysis of VDR polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk / Y. Liu, X. Guo, S.Y. Huang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100, № 28. – P. e25934. – doi: 10.1097/MD.00000000000025934.
69. Fatma, H. Association of Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population / H. Fatma, S.N. Abdul // *Afr. Health Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 2164-2171. – doi: 10.4314/ahs.v19i2.41.
70. Fiamenghi, V.I. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis / V.I. Fiamenghi, E.D. Mello // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2021. – Vol. 97, № 3. – P. 273-279. – doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.006.
71. Foroughinia, F. Association between Serum Vitamin D Concentration Status and Matrix Metalloproteinase-9 in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention / F. Foroughinia, M. Mirjalili // *Iranian J. Pharmaceutical*

- Res. – 2020. – Vol. 19, № 4 – P. 135-142. – doi: 10.22037/ijpr.2020.112292.13670.
72. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, E. Giovannucci, P. Boffetta [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 1029-1056. – doi: 10.1093/ije/dyw319.
73. Gellert, C. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis / C. Gellert, B. Schüttker, H. Brenner // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, № 11. – P. 837-844. – doi: 10.1001/archinternmed.2012.1397.
74. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B.J. Van Meurs [et al.] // *Gene.* – 2004. – Vol. 338, № 2. – P. 143-156. – doi:10.1016/j.gene.2004.05.014.
75. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis / I. Cavero-Redondo, B. Peleteiro, C. Álvarez-Bueno [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 7. – P. e015949. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-015949.
76. Gouni-Berthold, I. Vitamin D and Vascular Disease / I. Gouni-Berthold, H.K. Berthold // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 250-268. – doi: 10.2174/1570161118666200317151955.
77. Greco, E.A Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance / E.A. Greco, A. Lenzi, S. Migliaccio // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1506. – doi: 10.3390/nu11071506.
78. Hanel, A. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications / A. Hanel, C. Carlberg // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 173. – P. 113595. – doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
79. Haq, A. Coronary Artery Calcium for Risk Assessment in Young Adults / A. Haq, M.D. Miedema // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 337-342. – doi: 10.1007/s11883-022-01010-0.
80. Harris, S.S. Placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans / S.S. Harris, A.G. Pittas,

- N.J Palermo // *Diabetes Obes. Metabol.* – 2012. – Vol. 14, № 9. – P. 789-794. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01605.x.
81. He, L. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese / L. He, M. Wang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 6224-6229.
82. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. 29-322. – doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
83. Holick, M.F. The death D-fying vitamin / M.F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* – 2018. – Vol. 93, № 6. – P. 679-681. – doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.014.
84. Hossein-Nezhad, A. Vitamin D for health: a global perspective / A. Hossein-Nezhad, M.F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 7. – P. 720-755. – doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
85. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease  $\leq 35$  years of age: a hospital-based observational study / S. Lv, W. Liu, Y. Zhou [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 178. – doi: 10.1186/s12872-018-0910-5.
86. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries / J. Merke, P. Milde, S. Lewicka [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83, № 6. – P. 1903-1915. – doi: 10.1172/JCI114097.
87. Impact of Race on the In-Hospital Quality of Care Among Young Adults With Acute Myocardial Infarction / V. Raparelli, D. Benea, M.N. Smith [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. e021408. – doi: 10.1161/JAHA.121.021408.
88. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran / B. Akhlaghi, N. Firouzabadi, F. Foroughinia [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disorders.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 113. – doi: 10.1186/s12872-023-03155-5.

89. Impact of vitamin D receptor pol-ymorphisms in centenarians / C. Gussago, B. Arosio, F.R. Guerini [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 53, № 2. – P. 558-564. – doi: 10.1007/s12020-016-0908-7.
90. Incidence rate of vitamin D deficiency and FGF23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan / S. Koyama, T. Kubota, J. Naganuma [et al.] // *J. Bone Miner Metab.* – 2021. – Vol. 39, № 3 – P. 456-462. – doi: 10.1007/s00774-020-01173-3.
91. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction / J. Jortveit, A.H. Pripp, J. Langørgen [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 18. – P. 1420-1426. – doi: 10.1136/heartjnl-2019-316067.
92. Javaid, A. Predictors of Coronary Artery Calcium and Long-Term Risks of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in Young Adults / A. Javaid, J.D. Mitchell, T.C. Villines // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. e022513. – doi: 10.1161/JAHA.121.022513.
93. Jean, G. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients / G. Jean, J.C. Souberbielle, C. Chazot // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 328. – doi: 10.3390/nu9040328.
94. Jeon, S.-M. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer / S.-M. Jeon, E.-A. Shin // *Exp. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 20. – doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
95. Kannel, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment / W.B. Kannel // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 20. – P. 1571-1576.
96. Korzonek-Szlacheta, I. Mean platelet volume is associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with stable coronary artery disease / I. Korzonek-Szlacheta, B. Hudzik, J. Nowak // *Heart Vessels*. – 2018. – Vol. 33, № 11. – P. 1275-1281. – doi: 10.1007/s00380-018-1182-9.
97. Krysiak, R. Vitamin D status determines the impact of metformin on circulating prolactin levels in premenopausal women / R. Krysiak, K. Kowalcze, B. Okopień // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2021. – Vol. 46, № 5. – P. 1349-1356. – doi: 10.1111/jcpt.13447.

98. Kunutsor, S.K. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants / S.K. Kunutsor, T.A. Apekey, M. Steur // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 205-221. – doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
99. Latic, N. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure / N. Latic, R.G. Erben // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6483. – doi: 10.3390/ijms21186483.
100. Law, M.R. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? / M.R. Law, N.J. Wald, S.G. Thompson // *BMJ.* – 1994. – Vol. 308, № 6925. – P. 367-372. – doi: 10.1136/bmj.308.6925.367.
101. Lee, J.H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction / J.H. Lee, R. Gadi, J.A. Spertus // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, № 11. – P. 1636-1638. – doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.048.
102. Maas, A.H.E.M. Gender differences in coronary heart disease / A.H.E.M. Maas, Y.E.A. Appelman // *Netherlands Heart J.* – 2010. – Vol. 18, № 12. – P. 598-602. – doi: 10.1007/s12471-010-0841-y.
103. Mailhot, G. Vitamin D and Immunity in Infants and Children / G. Mailhot, J.H. White // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1233. – doi: 10.3390/nu12051233.
104. McGill, H.C. Jr. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobio-logical Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group / H.C. McGill Jr., C.A. McMahan // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82, № 10B. – P. 30T-36T. – doi: 10.1016/s0002-9149(98)00720-6.
105. Mons, U. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium / U. Mons, A. Muezzinler, C. Gellert // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h1551. – doi: 10.1136/bmj.h1551.
106. Nagpal, J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men / J. Nagpal, J.N. Pande, A. Bhartia // *Diabet.*

- Med. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 19-27. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02636.x.
107. Ndrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease / G. Ndrepepa, R. Colleran, A. Kastrati // *Clin. Chim. Acta.* – 2018. – Vol. 476. – P. 130-138. – doi: 10.1016/j.cca.2017.11.026.
108. No association between vitamin D levels and inflammation markers in patients with acute coronary syndrome / E. Eren , H.Y. Ellidag, A. Yilmaz [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 89-93. – doi: 10.1016/j.advms.2014.12.003.
109. No evidence that genetically reduced 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of ischaemic heart disease or myocardial infarction: a Mendelian randomization study / P. Brondum-Jacobsen, M. Benn, S. Afzal [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 651-661. – doi: 10.1093/ije/dyv078.
110. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D 3 for 1 year / R. Jorde, M. Sneve, P. Torjesen [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267, № 5. – P. 462-472. – doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02181.x.
111. Non-traditional risk factors and the risk of myocardial infarction in the young in the US population-based cohort / C. Krittanawon, Y. Liu, D. Mahtta [et al.] // *Int. J. Cardiol Heart Vasc.* – 2020. – Vol. 30. – P. 100634. – doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100634.
112. Nuclear receptor crosstalk - defining the mechanisms for therapeutic innovation / K. De Bosscher, S.J. Desmet, D. Clarisse [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 363-377. – doi: 10.1038/s41574-020-0349-5.
113. Nuclear Receptors: A Historical Perspective / G.I. Mazaira, N.R. Zgajnar, C.M. Lotufo [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 1966. – P. 1-5. – doi: 10.1007/978-1-4939-9195-2\_1.
114. Obesity and Circulating Levels of Vitamin D before and after Weight Loss Induced by a Very Low-Calorie Ketogenic Diet / S. Buscemi, C. Buscemi, D. Corleo [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1829. – doi: 10.3390/nu13061829.



115. Obesity and coronary artery disease: evaluation and treatment / D. Garcia-Labbé, E. Ruka, O.F. Bertrand [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 184-194. – doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.008.
116. Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease / C.E. Ndumele, K. Matsushita, M. Lazo [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 8. – P. e003921. – doi: 10.1161/JAHA.116.003921.
117. Ortlepp, J.R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients / J.R. Ortlepp, A.V. Korff, P. Hanrath // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 106-109. – doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01124.x.
118. O’Sullivan, J.W. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease / J.W. O’Sullivan, E.A. Ashley, P.M. Elliott // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44, № 2. – P. 89-99. – doi: 10.1093/eurheartj/ehac648.
119. Patted, A. Association of Lipoprotein (a) in Coronary Artery Disease in Young Individuals / A. Patted, V.A. Kothiwale // *J. Assoc. Physicians India.* – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11-12.
120. Pencina, M.J. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease / M.J. Pencina, A.M. Navar, D. Wojdyla // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 13. – P. 1603-1611. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855.
121. Pérez-Hernández, N. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review / N. Pérez-Hernández, G. Apton-Duque, M.C. Nostroza-Hernández // *Korean J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1018-1029. – doi: 10.3904/kjim.2015.224.
122. Pillay, A.K. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults / A.K. Pillay, D.P. Naidoo // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 6-42. – doi: 10.5830/CVJA-2017-035.
123. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. Hypertension / J.P. Forman, E. Giovannucci, M. Holmes [et al.] // *Med. Biol.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 1063-1069. – doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.

124. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease / C. Legarthy, D. Grimm, M. Krüger [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 99. – doi: 10.3390/nu12010099.
125. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score / S.J. Pocock, Y. Huo, F.V. De Werf [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 727-737. – doi: 10.1177/2048872617719638.
126. Predictors allowing early discharge after interventional treatment of acute coronary syndrome patients / D. Bauer, M. Neuberg, M. Nováčková [et al.] // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2022. – Vol. 24, Suppl. B. – P. B10-B15. – doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac002.
127. Premature coronary artery disease in young (age < 45) subjects: Interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers / J. Pineda, F. Marín, P. Marco [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 222-225. – doi:10.1016/j.ijcard.2008.04.020.
128. Premature Myocardial Infarction: A Rising Threat / M. Kayikcioglu, H.S. Ozkan, B. Yagmur [et al.] // *Balkan Med. J.* – 2022. – Vol. 39, № 2. – P. 83-95. – doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022-2-19.
129. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G.E. Caughey, A.I. Vitry, A.L. Gilbert [et al.] // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 8. – P. 221. – doi: 10.1186/1471-2458-8-221.
130. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) / D.H. Kim, S. Sabour, U.N. Sagar [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 11. – P. 1540-1544. – doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067.
131. Prevalence of Vitamin D Deficiency among Patients of Acute Coronary Syndrome in a Tertiary Care Center of Eastern Nepal / R. Nepal, P. Karki, S. Uraw [et al.] // *JNMA Nepal Med. Assoc.* – 2021. – Vol. 59, № 235. – P. 225-230. – doi: 10.31729/jnma.5166.

132. Profile of coronary artery disease in indian rural youth (<35 yrs) / R.S. Patil, L.H. Shetty, S. Krishnan [et al.] // *Indian Heart J.* – 2020. – Vol. 72, № 5. – P. 394-397. – doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.002.
133. Prognostic Utility of Vitamin D in Acute Coronary Syndrome Patients in Coastal Norway / P.A. Naesgaard, V. Pönitz, H. Aarsetoey [et al.] // *Dis. Markers.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 283178. – doi: 10.1155/2015/283178.
134. Protective effect of vitamin D in mice with acute liver failure / L.S. Pan, M.Y. Hua, S.Y. Xu [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2021. – Vol. 29, № 6. – P. 545-550. – doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200701-00360.
135. Qin, X. Role of vitamin D receptor in the regulation of CYP3A gene expression / X. Qin, X. Wang // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. 1087-1098. – doi: 10.1016/j.apsb.2019.03.005.
136. Raljević, D. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease / D. Raljević, V. Peršić, E. Markova-Car // *Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 188. – doi: 10.1186/s12872-021-01959-x.
137. Recent Trends in Acute Myocardial Infarction Among the Young / W.Y. Wu, A.N. Berman, D. Biery [et al.] // *Recent Curr. Opin. Cardiol.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 524-530. – doi: 10.1097/HCO.0000000000000781.
138. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review / A. Pan, Y. Wang, M. Talaei [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, № 19. – P. 1795-1804. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926.
139. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography / M. El Mokadem, H. Boshra, Y.A.E. Hady [et al.] // *Clin. Investig Arterioscler.* – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 282-288. – doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.008.
140. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction / M. Sagris, A.S. Antonopoulos, P. Theofilis [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2022. – Vol. 118, № 10. – P. 2281-2292. – doi: 10.1093/cvr/cvab264.

141. Rodríguez-Ortiz, M.E. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease / M.E. Rodríguez-Ortiz, M. Rodríguez // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. Faculty Rev-1077. – doi: 10.12688/f1000research.22636.1.
142. Role of serum MMP-9 levels and vitamin D receptor polymorphisms in the susceptibility to coronary artery disease: An association study in Iranian population / N. Moradi, R. Fadaei , R. Ahmadi [et al.] // *Gene.* – 2017. – Vol. 628. – P. 295-300. – doi: 10.1016/j.gene.2017.07.060.
143. Role of Vitamin D in Atherosclerosis / E. Kassi, C. Adamopoulos, E.K. Basdra [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, № 23. – P. 2517-2531. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654.
144. Rostand, S.G. Ultraviolet Light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences / S.G. Rostand // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 150-156. – doi: 10.1161/01.hyp.30.2.150.
145. Semaev, S. Genetic Risk Score for Coronary Heart Disease: Review / S. Semaev, E. Shakhtshneider // *J. Pers. Med.* – 2020. – Vol. 10, № 4 – P. 239. – doi: 10.3390/jpm10040239.
146. Sergeeva, E.G. Association of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Dyslipidemia in Patients with Coronary Artery Disease / E.G. Sergeeva, Z.I. Ionova // *J. Bioinform. Diabetes.* – 2020. – Vol. 1, № 4. – P. 12-19.
147. Serum Gamma Glutamyltransferase Is Associated with 25-Hydroxyvitamin D Status in Elderly Patients with Stable Coronary Artery Disease / A. Danikiewicz, B. Hudzik, J. Nowak [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health* – 2020. – Vol. 17, № 23. – P. 8980. – doi:10.3390/ijerph17238980.
148. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women / E.A. Dziedzic, W. Smyk, I. Sowin'ska [et al.] // *Biology.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1139. – doi: 10.3390/biology10111139.

149. Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, № 7. – P. 713-719. – doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
150. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications / K. Kosik, D. Szpecht, S.R. Al-Saad [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 21098. – doi: 10.1038/s41598-020-78125-4.
151. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis / J. Afilalo, G. Duque, R. Steele [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 37-45. – doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.063.
152. Status of cardiovascular disease and stroke in Hispanics/Latinos in the United States: a science advisory from the American Heart Association / C.J. Rodriguez, M. Allison, M.L. Daviglius [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, № 7. – P. 593-625. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000071.
153. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter / K. Miyamoto, R.A. Kesterson, H. Yamamoto [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1165-1179. – doi: 10.1210/mend.11.8.9951.
154. Tabaei, S. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease (CAD): Systematic Review and Meta-analysis / S. Tabaei, M. Motallebnezhad, S.S. Tabaei // *Biochem. Genet.* – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813-836. – doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.
155. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Lu, S.Z. Guo, F. Hu [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 21. – P. 3467. – doi: 10.1097/MD.00000000000003467.
156. The association between vitamin D status and clinical events in high-risk older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management / B. Beska, D. Chan, S. Gu [et al.] // *PLoS ONE* – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. e0217476. – doi: 10.1371/journal.pone.0217476.

157. The association of serum vitamin D concentration and ventricular dysfunction among patients with acute coronary syndrome / K. Khademvatani, M.S. Mohammadzad, Z. Yekta [et al.] // *Therap. Clin. Risk Management*. – 2017. – Vol. 13. – P. 1455-1461. – doi: 10.2147/TCRM.S144437.
158. The association of vitamin D levels with the extent and severity of coronary artery disease / S. Irfan, O. Ertugrul, E. Asim [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 155, № 1. – P. 33.
159. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar / D.M. Lloyd-Jones, C.E. Lewis, P.J. Schreiner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 3. – P. 260-277. – doi:10.1016/j.jacc.2021.05.022.
160. The Effect of Vitamin D on Coronary Atherosclerosis: A Propensity Score Matched Case–Control Coronary CTA Study / G. Feuchtner, S. Suppersberger, C. Langer [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 85. – doi: 10.3390/jcdd8080085.
161. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data / M. Feinleib, W.B. Kannel, R.J. Garrison [et al.] // *Prev. Med.* – 1975. – Vol. 4, № 4. – P. 518-525. – doi: 10.1016/0091-7435(75)90037-7.
162. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map / S.E. Taymans, S. Pack, E. Pak [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14, № 7. – P. 1163-1166. – doi:10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
163. The Impact of Obesity on the Association between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease / S.A. Paschou, M. Kosmopoulos, I.P. Nikas [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. e2458. – doi: 10.3390/nu11102458.
164. The Interplay of Vitamin D Deficiency and Cellular Senescence in The Pathogenesis of Obesity-Related Co-Morbidities / A. Bima, B. Eldakhakhny, D. Nuwaylat [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 4127. – doi: 10.3390/nu13114127.

165. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors / G. Danaei, E.L. Ding, D. Mozaffarian [et al.] // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. e1000058. – doi: 10.1371/journal.pmed.1000058.
166. The relationship between gamma-glutamyl transferase levels and coronary plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis / O. Celik, H.A. Cakmak, S. Satilmis [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 552-557. – doi: 10.1002/clc.22307.
167. The Young Myocardial Infarction Study of the Western Indians: YOUTH Registry / A.N. Shukla, A.A. Jayaram, D. Doshi [et al.] // *Global Heart.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 27-33. – doi: 10.1016/j.ghheart.2018.12.001.
168. Tuckey, R.C. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover / R.C. Tuckey, C.Y.S. Cheng, A.T. Slominski // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 186. – P. 4-21. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003.
169. Tuncel, G. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots / G. Tuncel, S.G Temel, M.C. Ergoren // *Molecular Biol. Reports.* – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 3349–3355. – doi: 10.1007/s11033-019-04796-6.
170. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14 / M. Labuda, T.M. Fujiwara, M.V. Ross [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – Vol. 7, № 12. – P. 1447-1453. – doi: 10.1002/jbmr.5650071212.
171. Usategui-Martín, R. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Usategui-Martín, D.-A. Luis-Román, J.M. Fernández-Gómez // *Nutrients* – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 360. – doi: 10.3390/nu14020360.
172. Vaidya, A. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians / A. Vaidya, B. Sun, J.P Forman // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74, № 6. – P. 783-790. – doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03991.x.

173. Vaidya, A. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension / A. Vaidya, J.P. Forman, J.S. Williams // *J. Human Hypertension*. – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 672-678. – doi: 10.1038/jhh.2010.110.
174. Variants in the VDR Gene May Influence 25(OH)D Levels in Type 1 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population / R.S. Ferraz, C.S. Silva, G.C. Cavalcante [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1010. – doi: 10.3390/nu14051010.
175. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease. *Disease Markers* / M. Fronczek, J.K. Strzelczyk, T. Osadnik [et al.] // *Dis. Markers*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8832478. – doi: 10.1155/2021/8832478.
176. Vitamin D and AMI / V. Milazzo, M. De Metrio, N. Cosentino [et al.] // *World J. Cardiol*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 14-20. – doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14.
177. Vitamin D and cardiovascular health / F. De la Guía-Galipienso, M. Martínez-Ferran, N. Vallecillo [et al.] // *Clin. Nutr*. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 2946-2957. – doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
178. Vitamin D and Its Metabolites Deficiency in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Coronary Angiography: A Case–Control Study / H.M. Ismail, A.S. Algrafi, O. Amoudi [et al.] // *Vascular Health Risk Management*. – 2021. – Vol. 17. – P. 471-480. – doi: 10.2147/VHRM.S312376.
179. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis / A.M. Surdu, O. Pînzariu, D.M.Ciobanu [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 172. – doi: 10.3390/biomedicines9020172.
180. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies / I. Karampela, A. Sakelliou, N. Vallianou [et al.] // *Curr. Obes. Rep*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 162-180. – doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
181. Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility / J.K. Bosdou, E. Konstantinidou, P. Anagnostis [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1455. – doi: 10.3390/nu11071455.



182. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population / E. Punceviciene, J. Gaizevska, R. Sabaliauskaite [et al.] // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 346. – doi: 10.3390/medicina57040346.
183. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension / L. Lin, L. Zhang, C. Li [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 984-995. – doi: 10.2174/1389203720666190807130504.
184. Vitamin D composition of Australian foods / E. Dunlop, A.P. James, J. Cunningham [et al.] // *Food Chem.* – 2021. – Vol. 358. – P. e129836. – doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129836.
185. Vitamin D deficiency: a potential risk factor for cancer in obesity? / S. Migliaccio, A. Di Nisio, S. Magno [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2022. – Vol. 46, № 4. – P. 707-717. – doi: 10.1038/s41366-021-01045-4.
186. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 4. – P. 503-511. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.
187. Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Myocardial Infarction: An Italian Single-Center Study / A. Aleksova, R. Belfiore, C. Carriere [et al.] // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 85, № 1-2. – P. 23-30. – doi: 10.1024/0300-9831/a000220.
188. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis / C. Junges, T.D. Machado, P.R.S. Nunes Filho [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2020. – Vol. 96, № 5. – P. 559-568. – doi: 10.1016/j.jped.2020.01.004.
189. Vitamin D deficiency in Spanish population. Importance of egg on nutritional improvement / E. Rodríguez-Rodríguez, A. Aparicio Vizuete, P. Sánchez-Rodríguez [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 3-7. – doi: 10.20960/nh.02798.
190. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance / A. Pramono, J.W.E. Jocken, E.E. Blaak [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 3146. – doi: 10.1002/dmrr.3146.

191. Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study / A. Kubesch, L. Quenstedt, M. Saleh [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0207162. – doi: 10.1371/journal.pone.0207162.
192. Vitamin D deficiency is associated with severity of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes and high rates of sun exposure / F. Gondim, A. Caribé, K. Vasconcelos [et al.] // *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*. – 2016. – Vol. 9. – P. 37-41. – doi: 10.4137/CMED.S39427.
193. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia, A. Schaffer, C. Sartori [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 634-642. – doi: 10.1111/eci.12281.
194. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes / F.-L. Vélayoudom-Céphise, L. Larifla, J.-P. Donnet [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 540-545. – doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.005.
195. Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: an overview / L. Barrea, E. Frias-Toral, G. Pugliese [et al.] // *Minerva Endocrinol (Torino)*. – 2021. – Vol. 46, № 2. – P. 177-192. – doi: 10.23736/S2724-6507.20.03299-X.
196. Vitamin D level is associated with severity of coronary artery atherosclerosis and incidence of acute coronary syndromes in non-diabetic cardiac patients / E.A. Dziedzic, J.S. Gąsior, M. Pawłowski [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 359-368. – doi.org/10.5114/aoms.2019.83291.
197. Vitamin D levels and vitamin D receptor genetic variants in Egyptian cardiovascular disease patients with and without diabetes / S.M. Eweida, A. Salem, Y.M. Shaker [et al.] // *Egyptian J. Med. Hum. Gen.* – 2021. – Vol. 55. – P. 1-12. – doi:10.1186/s43042-021-00174-9.
198. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96, № 1. – P. 365-408. – doi: 10.1152/physrev.00014.2015.

199. Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases / M. Izzo, A. Carrizzo, C. Izzo [et al.] // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11. – P. 452. – doi: 10.3390/life11050452.
200. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator / F. Sassi, C. Tamone, P.D. Amelio [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 1656. – doi: 10.3390/nu10111656.
201. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study / M. De Metrio, V. Milazzo, M. Rubino [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 19. – P. 857. – doi: 10.1097/MD.0000000000000857.
202. Vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms in men with type 2 diabetes: Effects on Bone Metabolism / D.G. Yavuz, M. Yüksel, S. Sancak [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 1293-1299. – doi: 10.1007/s40200-022-01048-6.
203. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor / M. Makishima, T.T. Lu, W. Xie [et al.] // *Science*. – 2002. – Vol. 296, № 5571. – P. 1313-1316. – doi: 10.1126/science.1070477.
204. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease – A Preliminary Study / M. Abouzeid, M. Kruszyna, P. Burchardt [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3117. – doi: 10.3390/nu13093117.
205. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis / B. Liu, Q. Yang, L. Zhao [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 32. – doi: 10.1186/s12882-021-02640-3.
206. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and risk of vitiligo A meta-analysis / J.-Z. Zhang, M. Wang, Y. Ding [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 29. – P. e11506. – doi: 10.1097/MD.00000000000011506.
207. Vitamin D receptor gene polymorphism TaqI (rs731236) and its association with the susceptibility to coronary artery disease among Pakistani population /

- U. Kulsoom, A. Khan, T. Saghir [et al.] // *J. Gene Med.* – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 3386. – doi: 10.1002/jgm.3386.
208. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies / S. Aravindhan, M.F.M. Almasoody, N.A. Selman [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 845-867. – doi: 10.1007/s40200-020-00704-z.
209. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis / S. Giovinazzo, T.M. Vicchio, R. Certo [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 599-606. – doi: 10.1007/s12020-016-0942-5.
210. Vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence / M.A. Abu el Maaty, S.I. Hassanein, H.M. Sleem [et al.] // *J. Receptors Sig. Transduction.* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 391-395. – doi: 10.3109/10799893.2014.959593.
211. Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review / E. Krasniqi, A. Boshnjaku, K.-H. Wagner [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3109. – doi: 10.3390/nu13093109.
212. Vitamin D Therapy in Individuals With Prehypertension or Hypertension / P. Arora, Y. Song, J. Dusek [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 254-262. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732.
213. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy and inflammation relevant diseases / A. Li, W. Zhang, H. Zhang [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2017. – Vol. 42, № 8. – P. 979-985. – doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
214. Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: A randomised controlled trial / A. Salehpour, F. Shidfar, F. Hosseinpanah [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 108, № 10. – P. 1866-1873. – doi: 10.1017/S0007114512000098.
215. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study / A. Vaidya, B. Sun, C. Larson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 7. – P. 2456-2465. – doi: 10.1210/jc.2012-1156.

216. Vranić, L. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? / L. Vranić, I. Mikolašević, S. Milić // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 541. – doi: 10.3390/medicina55090541.
217. Walsh, J.S. Vitamin D in obesity / J.S. Walsh, S. Bowles, A.L. Evans // *Curr. Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 389-394. – doi: 10.1097/MED.0000000000000371.
218. Yusuf, S. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937-952. – doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
219. Zmuda, J.M. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants / J.M. Zmuda, J.A. Cauley, R.E. Ferrell // *Epidemiol. Rev.* – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 203-217. – doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033.
220. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y.C. Li, J. Kong, M. Wei [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2002. – Vol. 110, № 2. – P. 229-238. – doi: 10.1172/JCI15219.
221. 25-Hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians / A. Vaidya, J.P. Forman, P.N. Hopkins [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System: JRAAS*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 311-319. – doi: 10.1177/1470320310391922.
222. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D.K. Arnett, R.S. Blumhail, M.A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 11. – P. 647-648. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000677.
223. 25-vitamin D reduces inflammation in uremic environment / R.B.O. Brito, J.F. Rebello, C.C. Grabulosa [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 128. – doi: 10.1038/s41598-019-56874-1.