



© CC BY Коллектив авторов, 2023

УДК 616.12-005.4 : 577.161.2

DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49

О. А. Беркович, Ж. И. Ионова*, Ц. Ду, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова,
В. В. Мирошникова, С. Н. Пчелина, К. В. Драчева, О. А. Клиценко

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

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И ВАРИАНТЫ *TaqI*, *BsmI* И *ApaI* ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Поступила в редакцию 15.11.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Введение. Дефицит витамина D может быть независимым предиктором дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) в молодом возрасте. Результаты исследований связи различных вариантов гена рецептора витамина D (*VDR*) с риском ИБС противоречивы, что обуславливает необходимость изучения генетических вариантов гена *VDR* как предикторов дебюта заболевания в возрасте 45 лет и моложе в российской популяции.

Цель — определить распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* вариантов гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ИБС с различным возрастом дебюта заболевания и ИМ, жителей Санкт-Петербурга.

Методы и материалы. В исследование включено 410 больных ИБС и 320 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($p > 0,05$). Всем больным ИБС была выполнена коронарография. Типирование вариантов гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа. Определение уровня 25(ОН)D сыворотки крови проводилось иммуноферментным методом.

Результаты. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ($15,61 \pm 0,52$ нг/мл и $20,82 \pm 0,69$ нг/мл соответственно; $p = 0,001$). Выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся чаще у больных ИБС и ассоциировался с повышением риска ИБС (23 % и 8 % соответственно; $p = 0,001$, OR = 3,54 (1,88+6,67)). Нормальный уровень обеспеченности 25(ОН)D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС и ассоциировался со снижением риска ИБС (16 % и 4 % соответственно; $p = 0,0002$, OR = 0,21 (0,09+0,48)). Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI*), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI*) ассоциируется с повышением риска ИБС и с дебютом заболевания и ИМ в возрасте 45 лет и моложе.

Выводы. Выраженный дефицит 25(ОН)D характерен для больных ИБС и ассоциировался с повышением риска ИБС. Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI* вариант), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* вариант) ассоциируется с повышением риска ИБС и с дебютом заболевания и инфаркта миокарда в молодом возрасте. *TaqI* вариант гена *VDR* не ассоциирован с риском ИБС.

Ключевые слова: VDR, дефицит витамина D, ишемическая болезнь сердца, ген VDR

Для цитирования: Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Мирошникова В. В., Пчелина С. Н., Драчева К. В., Клиценко О. А. Уровень витамина D и варианты *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2023; 30(1):37–49. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49.

* Автор для связи: Жанна Игоревна Ионова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: zhanna@ncmed.me.

Olga A. Bercovich, Zhanna I. Ionova*, Du Jin, Olga D. Belyaeva, Elena A. Bazhenova, Valentina V. Miroshnikova, Sofya N. Pchelina, Ksenia V. Dracheva, Olga A. Klitsenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

VITAMIN D LEVELS AND *TaqI*, *BsmI* AND *ApaI* VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DISEASE DEBUT AT DIFFERENT AGES

Received 15.11.2022; accepted 19.05.2023

Summary

Introduction. Vitamin D deficiency may be a natural predictor of the onset of coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction (MI) at a young age. The results of studies of the various variants association of the vitamin D receptor (VDR) gene with the risk of CHD are contradictory, which leads to the study of genetic variants of the VDR gene as predictors of the onset of the disease at the age of 45 years and younger in the Russian population.

The **objective** was to determine the distribution of *TaqI*, *BsmI* and *ApaI* genotypes of the VDR gene variants and the level of vitamin D sufficiency in CHD patients with different age of onset of the disease and myocardial infarction, among residents of St. Petersburg.

Methods and materials. The study included 410 CHD patients and 320 examined patients without CHD clinical signs of comparable age ($p > 0.05$). All patients with CHD underwent coronary angiography. Typing of VDR gene variants was carried out by polymerase chain reaction and subsequent restriction analysis. Determination of the level of 25(OH)D blood serum was carried out by enzyme immunoassay.

Results. The level of 25(OH)D in the blood serum of CHD patients was lower than in the control group (15.61 ± 0.52 ng/ml and 20.82 ± 0.69 ng/ml respectively; $p = 0.001$). Severe 25(OH)D deficiency was detected more often in CHD patients and was associated with an increased risk of CHD (23 % and 8 % respectively; $p = 0.001$, OR = 3.54 (1.88+6.67)). The normal level of 25(OH)D sufficiency was more often detected in patients from the comparison group than in CHD patients, and was associated with a decrease of CHD risk (16 % and 4 % respectively; $p = 0.0002$, OR = 0.21 (0.09+0.48)). The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*ApaI*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and the onset of the disease and MI at the age of 45 years and younger.

Conclusions. Severe 25(OH)D deficiency is typical for CHD patients and was associated with an increased risk of CHD. The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*ApaI*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and with the onset of the diseases and myocardial infarction at a young age. The *TaqI* variant of the VDR gene is not associated with the risk of CHD.

Keywords: VDR, vitamin D deficiency, coronary heart disease, VDR gene

For citation: Bercovich O. A., Ionova Zh. I., Du J., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Miroshnikova V. V., Pchelina S. N., Dracheva K. V., Klitsenko O. A. Vitamin D levels and *TaqI*, *BsmI* and *ApaI* variants of the vitamin D receptor gene in coronary heart disease patients with disease debut at different ages. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):37–49. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-37-49.

* **Corresponding author:** Zhanna I. Ionova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zhanna@ncmed.me.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в диагностике, лечении 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 г. составила 7489 тыс. случаев, смертность от ИБС — 938,5 тыс. и от ИМ — 508,7 тыс. [1].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) молодого возраста помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Для уточнения риска развития ИБС у больных без симптомов заболевания осуществляются попытки учета совокупности однонуклеотидных полиморфизмов, объединенных в шкалы генетического риска (ШГР). Большинство авторов сообщает об улучшении прогностической силы при добавлении шкалы генетического риска к существующим калькуляторам риска сердечно-сосудистых забо-

леваний (ССЗ), однако некоторые авторы не подтвердили (частично или полностью) связь между ШГР и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Течение ИБС у больных молодого возраста имеет свои особенности. Так, первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром [3, 4]. 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 [5]. Установлено, что у молодых пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, периоперационная смертность низкая, с хорошей долгосрочной выживаемостью и низкими показателями повторной реваскуляризации [6].

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, и особенно семейная гиперхолестеринемия [7].

J. Sun et al. (2021) доказали, что среди всех традиционных факторов риска ИБС только высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) и сочетание гипергомоцистемии и курения независимо связаны с тяжестью ИБС у молодых пациентов в возрасте ≤ 35 лет [8]. Также одним из обсуждаемых факторов риска ИБС, особенно среди некурящих людей молодого возраста, является гиперурикемия [9].

A. Gopalakrishnan et al. (2020) установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, большая часть больных курила, и у 88,3 % была выявлена дислипидемия. 41 % пациентов не соблюдали режим приема лекарств. Контроль факторов риска был неадекватным в отношении прекращения курения, алкоголизма, физической активности и соблюдения диеты [4].

Если рассматривать этническую принадлежность, выходцы из Южной Азии, особенно индийцы, более уязвимы к ИБС в молодой возрастной группе с распространенностью от 5 % до 10 % [10]. 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 [11].

Доказано, что наличие кальция в коронарных артериях у молодых людей может использоваться в качестве эффективного скринингового биомаркера риска ИБС [4, 12–14]. 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.

Все больше полученных в последние годы данных свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском ССЗ [15–17]. Установлено, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, артериального давления [18]. 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 витамина D-контролируемые гены, контролируя, таким образом, метаболизм кальция и фосфора. Одной из возможных причин изменения функции белка VDR могут быть различные варианты гена VDR [19].

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена VDR с риском и тяжестью ИБС противоречивы [20, 21]. Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена VDR варьируют в различных этнических группах [22], что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

В связи с этим **целью** настоящего исследования является определение особенностей течения ИБС у больных молодого возраста, имеющих различные варианты гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты) и выявление предикторов неблагоприятного течения данного заболевания.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 410 больных в возрасте от 33 до 80 лет ($61,43 \pm 10,05$ лет) с диагнозом ИБС (311 мужчин и 99 женщин), подтвержденным результатами коронароангиографии, подписавших информированное согласие. Критерии не включения в исследование: сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные 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 сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Группу сравнения составили 320 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($60,72 \pm 9,34$ лет) ($p > 0,05$).

При оценке традиционных факторов риска ИБС было получено следующее: гипертоническая болезнь отмечалась у 387 (94 %) больных ИБС, на момент развития ИБС курили 271 человек (66 %), отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 49 больных (12 %), сахарный диабет отмечался у 74 человек (18 %), ожирение выявлялось у 127 обследованных (31 %). У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) — 289 (70,5 %), из них 237 (82 %) перенесли 1 ИМ, 52 (18 %) — 2 и более ИМ.

В группе сравнения курили 188 (59 %) человек, отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 32 (10 %) обследованных, гипертоническая болезнь — у 197 (62 %) человек, сахарный диабет — у 57 (18 %) обследованных, ожирение — у 92 (29 %) человек. Встречаемость отягощенной наследственности, сахарного диабета и ожирения не различалась в группах больных ИБС и у обследованных из группы сравнения без клинических признаков

ИБС ($p > 0,05$). Гипертоническая болезнь чаще выявлялась у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Осуществлено динамическое наблюдение за 227 больными ИБС, мужчинами и женщинами (55, % от всех обследованных пациентов, средний возраст — $61,90 \pm 8,26$ лет) в течение $4,23 \pm 2,19$ лет (от 1 года до 10 лет). У этих больных были также проанализированы традиционные факторы риска ИБС. Артериальная гипертензия отмечалась у 218 (96 %) обследованных человек. Ожирение и избыточная масса тела выявлялись у 154 (68 %) пациентов, при этом ИМТ у них составил $28,8 \pm 3,5$ кг/м². В данной группе курили 148 человек (65 %). Сведения об отягощенной наследственности по ИБС имелись у 29 больных (13 %), причем у 11 (5 %) пациентов наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа отмечался у 41 (18 %) человек.

Через $4,23 \pm 2,19$ лет произведена оценка комбинированной конечной точки, которая включала 1 из следующих состояний: 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.

Молекулярно-генетические методы обследования пациентов были описаны нами ранее [30] и включали выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови, типирование вариантов гена *VDR* методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Для определения уровня 25(ОН)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). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [23], значения 25(ОН)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 [23].

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 (в том числе по течению ИБС) осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, медианного χ^2 и модуля ANOVA, т. к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному.

Частоты качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Прогностическую значимость для факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС, определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees).

Относительные риски (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе с учетом возраста дебюта ИБС обследованные пациенты были разделены на 3 группы: с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46 — 59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше. Не выявлено различий встречаемости таких традиционных факторов риска ИБС, как курение, отягощенная по ИБС наследственность, сахарный диабет 2 типа, ожирение или избыточная масса тела у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте ($p > 0,05$). Гипертоническая болезнь выявлялась чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46 — 59 лет (у 43 (86 %) и у 181 (95 %) человек соответственно; $p = 0,02$), и чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (у 163 (96 %) человек, $p = 0,01$). Дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше встречался у 44 (88 %) мужчин и 6 (12 %) женщин, в возрасте 46 — 59 лет — у 154 (81 %) мужчин и 36 (19 %) женщин, в возрасте 60 лет и старше — у 124 (73 %) мужчин и 46 (27 %) женщин. В группах больных ИБС с возрастом дебюта заболевания до 60 лет чаще встречались мужчины, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше (198 (83 %) и 124 (73 %) соответственно; $p = 0,02$), при этом наличие мужского пола было связано с повышением риска развития ИБС до 60 лет (OR = 1,75; CI: 1,09–2,81, $p = 0,02$).

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 (у 29 (58 %) и у 134 (37 %) соответственно; $p = 0,005$). Начало ИБС в возрасте 45 лет и младше ассоциировалось с повышением риска дебюта заболевания в форме ИМ (OR = 2,33; CI: 1,28–4,25, $p = 0,005$). Число перенесенных ИМ не различалось у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте ($p > 0,05$).

У обследованных 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 ($13,11 \pm 1,53$ и $16,56 \pm 1,75$ нг/мл соответственно; $p = 0,04$). Отмечалась тенденция к повышению встречаемости выраженного дефицита 25(ОН)D

Таблица 1

Распределение BB, Bb, bb генотипов и встречаемость B и b аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте

Table 1

Distribution of BB, Bb, bb genotypes and occurrence of B and b alleles of the vitamin D receptor gene in patients with coronary heart disease with the onset of the disease at different ages

Группа обследованных	Встречаемость генотипов гена VDR			Встречаемость аллеля	
	BB	Bb	bb	B	b
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n = 50)	8 (16 %)	10 (20 %)	32 (64 %)	0,26	0,74
2. Обследованные из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (n = 36)	9 (25 %)	15 (42 %)	12 (33 %)	0,48	0,52
P(1, 2)	0,01		0,003	0,0006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46 – 59 лет (n = 190)	19 (10 %)	77 (41 %)	94 (49 %)	0,30	0,70
4. Обследованные из группы сравнения в возрасте 46 – 59 лет (n = 95)	23 (24 %)	36 (38 %)	36 (38 %)	0,43	0,57
P(3, 4)	0,006		0,02	0,02	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n = 170)	37 (22 %)	63 (37 %)	70 (41 %)	0,40	0,60
6. Обследованные из группы сравнения в возрасте 60 лет и старше (n = 188)	37 (20 %)	98 (52 %)	53 (28 %)	0,46	0,54
P(5, 6)	0,01		0,003	0,08	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n = 360)	56 (16 %)	140 (39 %)	164 (45 %)	0,35	0,65
8. Обследованные из группы сравнения в возрасте старше 45 лет (n = 283)	60 (21 %)	134 (47 %)	89 (32 %)	0,45	0,55
P(7, 8)	0,001		0,00008	0,04	
P(1, 3, 5)	0,002		0,09		
P(1, 7)	0,02		0,006	0,05	

Примечание: P – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без ИБС с различным возрастом дебюта заболевания.

(менее 10 нг/мл) у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте старше 45 лет (у 9 (35 %) и у 40 (16 %) соответственно; $p = 0,06$).

Проведен анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей различных вариантов гена VDR у больных ИБС с развитием заболевания в различном возрасте и в группах сравнения без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста.

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 клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($p > 0,05$).

Результаты анализа распределения генотипов и аллелей BsmI варианта гена VDR (rs1544410) у больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения сопоставимого возраста без клинических признаков ИБС представлены в табл. 1.

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 сопоставимого возраста (табл. 1). Наличие bb генотипа гена VDR было ассоциировано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 60 лет и старше ($OR = 3,56$; $CI: 1,44-8,76$, $p = 0,006$ и $OR = 1,78$; $CI: 1,15-2,78$, $p = 0,01$ соответственно), но не было связано с увеличением риска дебюта заболевания в возрасте 46 – 59 лет. 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 (табл. 1).

bb генотип гена VDR (BsmI вариант) выявлялся чаще у больных ИБС с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (табл. 1), и его наличие ассоциировалось с повышением риска дебюта ИБС в молодом возрасте ($OR = 2,12$; $CI: 1,15-3,92$, $p = 0,02$). b аллель выявлялся чаще у больных ИБС с возрастом дебюта заболевания в 45 лет и младше (0,74 и 0,65 соответственно; $p = 0,047$) (табл. 1), но его наличие не ассоциировалось с риском дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше.

Таблица 2

Распределение AA, Aa, aa генотипов и встречаемость A и a аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте и в группе сравнения

Table 2

Distribution of AA, Aa, aa genotypes and the occurrence of A and a alleles of the vitamin D receptor gene in patients with coronary heart disease with the onset of the disease at different ages and in the comparison group

Группа обследованных	Генотип гена VDR			Встречаемость аллеля	
	AA	Aa	aa	A	a
1. Больные с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше (n = 50)	6 (12 %)	20 (40 %)	24 (48 %)	0,32	0,68
2. Обследованные из группы сравнения в возрасте 45 лет и младше (n = 36)	8 (22 %)	19 (53 %)	9 (25 %)	0,49	0,51
P(1, 2)	0,08		0,02	0,006	
3. Больные с дебютом ИБС в возрасте 46 – 59 лет (n = 190)	23 (12 %)	98 (52 %)	69 (36 %)	0,38	0,62
4. Обследованные из группы сравнения в возрасте 46 – 59 лет (n = 95)	25 (26 %)	43 (45 %)	27 (29 %)	0,49	0,51
P(3, 4)	0,01		0,04	0,03	
5. Больные с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше (n = 170)	45 (27 %)	79 (46 %)	46 (27 %)	0,50	0,50
6. Обследованные из группы сравнения в возрасте 60 лет и старше (n = 188)	43 (23 %)	107 (57 %)	38 (20 %)	0,51	0,49
P(5, 6)	0,13		0,03	0,11	
7. Больные с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет (n = 360)	68 (19 %)	177 (49 %)	115 (32 %)	0,43	0,57
8. Обследованные из группы сравнения в возрасте старше 45 лет (n = 283)	68 (24 %)	150 (53 %)	65 (23 %)	0,51	0,49
P(7, 8)	0,03		0,003	0,06	
P(1, 3, 5)	0,001		0,07		
P(1, 7)	0,09		0,01	0,06	

Примечание: P — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения.

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 сопоставимого возраста (табл. 2). Наличие aa генотипа и a аллеля гена *VDR* было связано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше (OR = 2,77; CI:1,09÷7,06, p = 0,03 и OR = 2,04; CI:1,15÷3,62, p = 0,01 соответственно), но не было связано с увеличением риска заболевания в других возрастных группах.

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялся aa генотип (*ApaI* вариант) гена *VDR*, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (табл. 2).

У больных ИБС и обследованных из группы сравнения без клинических признаков ИБС с различной обеспеченностью 25(ОН)D встречаемость *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и *T* и *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* вариант, rs731236) не различалась (p > 0,05).

bb генотип и *b* аллель гена *VDR* (*BsmI* вариант, rs1544410) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D (уровень 25(ОН)D ниже 20 нг/мл),

чем без дефицита 25(ОН)D (встречаемость *bb* генотипа — у 87 (57 %) и у 18 (32 %) человек соответственно; p = 0,0006, *b* аллеля — 0,63 и 0,48 соответственно; p = 0,00001). Отдельно выделена группа обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(ОН)D (уровень 25(ОН)D до 10 нг/мл). *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* чаще выявлялись у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(ОН)D, чем без выраженного дефицита 25(ОН)D (встречаемость *bb* генотипа — у 38 (78 %) и у 67 (42 %) человек соответственно; p = 0,000006, *b* аллеля — 0,86 и 0,56 соответственно; p = 0,00002). Наличие *bb* генотипа ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(ОН)D (OR = 2,86(1,50÷5,44), p = 0,02) и выраженного дефицита 25(ОН)D (OR = 4,85(2,31÷10,16), p = 0,01).

aa генотип и a аллель гена *VDR* (*ApaI* вариант, rs7975232) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D, чем без дефицита 25(ОН)D (встречаемость aa генотипа — у 66 (43 %) и у 10 (18 %) человек соответственно; p = 0,0003, a аллеля — 0,63 и 0,48 соответственно; p = 0,0003), а также чаще у обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(ОН)D (встречаемость

аа генотипа — у 25 (51 %) человек, $p=0,0002$, а аллеля — 0,69, $p=0,003$). Наличие аа генотипа гена VDR ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(ОН)D ($OR=3,57(1,68\div7,58)$, $p=0,0009$) и выраженного дефицита 25(ОН)D ($OR=2,25(1,17\div4,31)$, $p=0,01$).

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

У 126 (55, %) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, были зафиксированы конечные точки: на 1 году наблюдения — у 79 (63 %) пациентов, на 2 году наблюдения — у 27 (21 %) пациентов, на 3 году наблюдения — у 6 (5 %) пациентов, на 4 году наблюдения — у 2 (2 %) пациентов, на 5 году наблюдения — у 3 (3 %) пациентов, на 6–10 годах — у 9 (6 %) пациентов, то есть максимальное количество конечных точек развивалось на 1 году наблюдения.

Произведена оценка встречаемости комбинированной конечной точки в группах больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и в возрасте старше 45 лет. У обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялось наличие комбинированной конечной точки, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (у 29 (71 %) и у 97 (52 %) соответственно, $p=0,03$, таблица 104), но при этом дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше был связан с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=2,21$; $CI: 1,07\div4,61$, $p=0,03$).

В группе больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки исходно выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся у 31 (94 %) человек, дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D от 10 нг/мл, но менее 20 нг/мл — у 38 (66 %), недостаточная обеспеченность 25(ОН)D — у 11 (39 %), при этом в данной группе не было ни одного обследованного пациента с достаточной обеспеченностью 25(ОН)D. Таким образом, дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 69 (76 %) человек и у 22 (24 %) человек соответственно, $p=0,001$) и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=7,13$; $CI: 3,03\div16,78$, $p=0,001$).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и моложе с наличием комбинированной конечной точки и без нее уровень 25(ОН)D не различался ($11,47\pm4,13$ нг/мл и $18,88\pm3,24$ нг/мл соответственно; $p=0,17$). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет с наличием комбинированной конечной точки и без нее уровень 25(ОН)D также не различался ($13,62\pm3,56$ нг/мл и $20,31\pm2,43$ нг/мл соответственно; $p=0,12$). При этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет и наличием комбинированной конечной точки дефицит

25(ОН)D выявлялся чаще, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 55 (85 %) и у 24 (50 %) соответственно; $p<0,001$). Наличие дефицита 25(ОН)D было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет ($OR=5,50$; $CI: 2,28\div13,26$, $p=0,0001$).

Курение чаще отмечалось у обследованных пациентов с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 90 (71 %) и у 58 (59 %) человек соответственно; $p=0,03$), при этом курение ассоциировалось с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки ($OR=1,85$; $CI: 1,06\div3,22$).

В общей группе пациентов с ИБС со стенокардией напряжения 3–4 функционального класса чаще выявлялась комбинированная конечная точка, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 54 (45 %) и 28 (31 %) человек соответственно; $p=0,04$), при этом наличие стенокардии напряжения 3–4 функционального класса было ассоциировано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR=1,81$; $CI: 1,02\div3,21$, $p=0,04$).

Многососудистое поражение (3 и более пораженных сосудов) чаще выявлялось у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 68 (54 %) и у 32 (32 %) соответственно; $p<0,001$), при этом наличие многососудистого поражения коронарных артерий было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания (возникновение комбинированной конечной точки) ($OR=2,53$; $CI: 1,46\div4,37$, $p=0,001$).

Дистальный уровень поражения огибающей ветви левой коронарной артерии чаще выявлялся у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 15 (20 %) и у 4 (7 %) соответственно; $p=0,04$), при этом наличие дистального уровня поражения огибающей ветви левой коронарной артерии было связано с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR=3,25$; $CI: 1,02\div10,41$, $p=0,04$).

У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте до 45 лет комбинированная конечная точка чаще выявлялась при наличии симптомов стенокардии, чем без них (у 27 (66 %) и у 8 (33 %) соответственно; $p=0,03$), и клинические проявления стенокардии были связаны с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания в молодом возрасте ($OR=6,75$; $CI: 1,04\div43,88$, $p=0,04$). В группе больных с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет с комбинированной конечной точкой чаще выявлялась стенокардия напряжения III–IV ФК, чем у обследованных пациентов без комбинированной конечной точки (у 43 (47 %) и у 26 (32 %) соответственно; $p=0,04$), при этом наличие стенокардии напряжения высокого функционального класса было

связано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR = 1,89$; $CI: 1,02 \div 3,51$, $p = 0,04$).

Перенесенное АКШ чаще отмечалось у обследованных пациентов с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 13 (46 %) и у 10 (68 %) соответственно; $p = 0,02$), при этом наличие в анамнезе АКШ было связано с повышением риска комбинированной конечной точки ($OR = 6,92$; $CI: 1,29 \div 37,05$, $p = 0,02$).

Наличие в анамнезе курения у больных ИБС с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR = 2,69$; $CI: 1,45 \div 4,99$, $p = 0,002$).

ИМ с зубцом Q чаще выявлялся у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее (у 35 (52 %) и у 18 (30 %) человек соответственно; $p = 0,01$, таблица 118), при этом наличие ИМ с зубцом Q было связано с увеличением риска неблагоприятного прогноза заболевания ($OR = 2,55$; $CI: 1,23 \div 5,30$, $p = 0,01$).

В данном исследовании произведена оценка обеспеченности 25(OH)D больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте и обследованных из групп сравнения сопоставимого возраста. Мы установили, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС в возрасте 45 лет был ниже, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, более того, 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 пациентов с началом ИБС в возрасте старше 45 лет, что подчеркивает роль дефицита 25(OH)D в развитии ИБС в молодом возрасте. Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами работы М. Verdoia et al. (2014). Они установили, что у пациентов с выраженным дефицитом 25(OH)D (менее 10 нг/мл) чаще выявлялась ИБС, чем у обследованных с нормальными уровнями витамина D [24].

Д. М. Adamczak (2017) в своем обзоре, посвященном роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, основываясь на анализе большого числа исследований, делает вывод о четкой связи дефицита витамина D с основными патогенетическими факторами атеросклероза и его клинических проявлений [25]. Действительно, дефицит витамина D связан с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и кальцификацией сосудов, участвуя тем самым в патогенезе атеросклероза [26, 27, 28].

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 зави-

сит реализация биологических эффектов витамина D. Установлено, что варианты гена *VDR* могут являться новым фактором риска ИБС, связанным с развитием дефицита витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [29]. В данной работе были проанализированы 3 наиболее изучаемых варианта гена рецептора витамина D – *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*.

Распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) вариантов гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС были проанализированы нами ранее: наличие aa генотипа и a аллеля (*ApaI* вариант), bb генотипа и b аллеля (*BsmI* вариант) чаще выявлялось у больных ИБС и было связано с повышением риска ИБС. При анализе вариантов *TaqI* (rs731236) не выявлено различий в распределении TT, Tt, tt генотипов и встречаемости T и t аллелей гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без клинических признаков ИБС [30]. Подобные результаты были получены S. Alizadeh et al. в 2017 г. Авторы проанализировали результаты 9 исследований, в которые было включено в общей сложности 5 259 случаев и 1 981 контроля, не обнаружили значимых ассоциаций между различными генотипами *TaqI* варианта гена *VDR* и риском ИБС в любой из генетических моделей [31]. Но при этом S. Lu et al. в 2016 г. показали, что наличие аллеля t и tt генотипа (*TaqI* вариант) гена *VDR* ассоциируется с повышенным риском ИБС. Что касается *BsmI* варианта гена *VDR*, то наличие 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 только у больных СД 2 типа [32].

Таким образом, результаты исследований связи различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС достаточно противоречивы. Это может быть связано с тем, что распределения аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [33].

У больных ИБС с дебютом заболевания в молодом возрасте особую роль играют генетические факторы [2]. В литературе практически не встречаются работы, посвященные связи генетических вариантов гена *VDR* с дебютом ИБС в молодом возрасте, в связи с чем проведение подобных исследований крайне актуально. По нашим данным, b и a аллели гена *VDR* встречались чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у обследованных пациентов с дебютом заболевания в более старших возрастных группах, и их наличие ассоциировалось с повышением риска ИБС в молодом возрасте. По полученным в данной работе данным, bb генотип и b аллель (*BsmI* вариант), aa генотип и a аллель (*ApaI* вариант), гена

VDR чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D, чем без дефицита 25(OH)D, и при этом наличие bb и aa генотипов ассоциировалось с повышением риска дефицита 25(OH)D.

Таким образом, наличие b и a аллелей гена VDR (*BsmI*, *Apal* 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.

При исследовании клинического течения ИБС в различном возрасте ряд авторов выделяет следующие возрастные группы: обследованные с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и моложе и больные ИБС в возрасте старше 45 лет [34, 35, 36]. В настоящей работе мы изучили особенности клинического течения ИБС у обследованных пациентов в вышеуказанных возрастных группах.

По нашим данным, в группах больных с дебютом ИБС в молодом возрасте было больше мужчин, чем женщин, тогда как в более старших группах этих различий выявлено не было. A. Gopalakrishnan et al. (2020) также установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, что совпадает с полученными в настоящем исследовании данными [4].

Мы установили, что 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, что совпадает с результатами, полученными в исследованиях A. K. Pillay et al. (2018) и A. Gopalakrishnan et al. (2020) [3, 4]. По нашим данным, для больных с началом ИБС в более старшем возрасте характерно развитие заболевания со стенокардией.

Был проведен углубленный анализ всех исследуемых показателей с целью выявления факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС. По результатам проведенного динамического наблюдения, дефицит 25(OH)D выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем без нее, и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки.

Связь низкого уровня витамина D в крови с риском развития ССЗ была обнаружена еще в 1975 г. в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring) [37]. В дальнейшем при анализе более 13 000 взрослых (20 лет и старше) в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (NHANES III) в США была выявлена повышенная распространенность традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с гиповитаминозом D [38].

Более того, T. J. Wang et al. еще в 2008 г. установили, что пациенты с низким уровнем циркулирующего витамина D имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты, получавшие достаточное количество витамина D [39].

Комбинированная конечная точка чаще выявлялась у больных ИБС с клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения 3–4 функционального класса и дистальным уровнем поражения огибающей ветви левой коронарной артерии. Кроме этого, неблагоприятное течение ИБС чаще наблюдалось у обследованных пациентов с началом ИБС в возрасте 45 лет и младше. Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с результатами A. Hassan et al. (2018), которые показали, что у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте до 35 лет отмечается высокая вероятность повторных коронарных событий [7].

По нашим данным, наличие в анамнезе курения у больных ИБС с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза заболевания. 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 [40]. Вероятность генетических факторов как факторов риска ИБС у людей пожилого и старческого возраста мала [41]. Доказано, что риск ИБС в возрасте 50–60 лет возрастает. При наличии 1–2 факторов риска вероятность заболеваемости ИБС возрастает в 3–4 раза по сравнению с лицами без факторов риска [42].

По данным обзора G. Danaei et al. (2009), в котором сравнивались 12 модифицируемых факторов риска, курение и гипертония были причиной наибольшего числа смертей [43].

Что касается курения, то это доказанный фактор риска ИБС у людей различного возраста. Мета-анализ 2015 г. показал, что курение приводит к повышению риска ишемической болезни сердца на 51 % у пациентов с диабетом (21 исследование, OR = 1,51; CI: 1,41–1,62) [44].

Установлено, что курение приводит к двукратному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у нынешних курильщиков и на 37 % увеличению риска у бывших курильщиков среди пациентов старше 60 лет [45]. Отказ от курения при длительном стаже представляется очень трудной задачей, однако может повысить выживаемость и снизить риск сердечных катастроф даже у пациентов после 80 лет [46].

Таким образом, для больных с дебютом ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше характерно менее благоприятное течение заболевания. Дефицит витамина D наблюдался чаще у больных ишемической болезнью сердца, достигших комбинированной конечной точки в разных возрастных группах, и ассоциировался с неблагоприятным течением. Значимым фактором риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, прежде всего у больных с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет, является курение.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных 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.

2. Из проанализированных в нашей работе факторов курение, наличие стенокардии, многососудистое поражение коронарных артерий и дефицит 25(ОН)D ассоциированы с увеличением риска достижения комбинированной конечной точки.

3. Наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI* вариант), *bb* генотипа и *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* вариант) ассоциируется с повышением риска дефицита 25(ОН)D и ИБС в молодом возрасте, но не связано с увеличением риска заболевания в других возрастных группах.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2021. – М.: Росстат, 2021. – 171 с.
2. Semaev S., Shakhtshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: Review // J. Pers. Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 239. Doi: 10.3390/jpm10040239.
3. Pillay A. K., Naidoo D. P. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults // Cardiovasc J Afr. 2018. – Vol. 29. – P. 36–42. Doi: 10.5830/CVJA-2017-035.
4. Gopalakrishnan A., Sivadasanpillai H., Ganapathi S. et al. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr) // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 152. – P. 263–272. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1090_18.
5. Андреев Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 53–58. Doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184.
6. Saraiva J., Antunes P. E., Antunes M. J. Coronary artery bypass surgery in young adults: excellent perioperative results and long-term survival // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 691–695. Doi: 10.1093/icvts/ivw407.
7. Hassan A., Jaffe R., Rubinshtein R. et al. Characterization of Coronary Artery Disease in young adults and assess-

ment of long-term outcomes // Isr Med Assoc J. – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 613–618.

8. Sun J., Han W., Wu S. et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults ≤35 years of age: a hospital-based observational study // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – Vol. 21. – P. 484. Doi: 10.1186/s12872-021-02302-0.

9. Lv S., Liu W., Zhou Y. et al. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease ≤ 35 years of age: a hospital-based observational study // BMC Cardiovasc Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 178. Doi: 10.1186/s12872-018-0910-5.

10. Patted A., Kothiwale V. A. Association of Lipoprotein (a) in Coronary Artery Disease in young individuals // J Assoc Physicians India. – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11–12.

11. Patil R. S., Shetty L. H., Krishnan S. et al. Profile of coronary artery disease in Indian rural youth (< 35 yrs) // Indian Heart J. – 2020. – Vol. 72, № 5. – P. 394–397. Doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.002.

12. Saad M., Pothineni N. V., Thomas J. et al. Coronary artery calcium scoring in young adults: evidence and challenges // Current Cardiology Reports. – 2018. – Vol. 20. – P. 10. Doi: 10.1007/s11886-018-0951-5.

13. Haq A., Miedema M. D. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults // Curr Atheroscler Rep. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 337–342. Doi: 10.1007/s11883-022-01010-0.

14. Javaid A., Mitchell J. D., Villines T. C. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. e022513. Doi: 10.1161/JAHA.121.022513.

15. Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1. – P. 4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602.

16. Rai V., Agrawal D. K. Role of vitamin D in cardiovascular diseases // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 1039–1059. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.

17. Izzo M., Carriazo A., Izzo C. et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases // Life. – 2021. – Vol. 11. – P. 452. Doi: 10.3390/life11050452.

18. Latic N., Erben R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 6483. Doi: 10.3390/ijms21186483.

19. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // Gene. – 2004. – Vol. 338. – P. 143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.

20. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR Gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease // Disease Markers. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8832478. Doi: 10.1155/2021/8832478.

21. Liu B., Yang Q., Zhao L., Shui H., Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // BMC Nephrol. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 32. Doi: 10.1186/s12882-021-02640-3. PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.

22. Tabaei S., Motallebzehad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // Biochem Genet. – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x. PMID: 33590380.

23. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых» / Рос. ассоциация эндокринологов. – 2016.

24. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 44. – P. 634e42. Doi: 10.1111/eci.12281.

25. Adamczak D. M. The Role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases – a review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2252. Doi: 10.3390/ijms18112252.

26. Brewer L. C., Michos E. D., Reis J. P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function // *Curr. Drug Targets.* – 2011. – Vol. 12. – P. 54–60.

27. García-Canton C., Bosch E., Ramírez A. et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2250–2256.

28. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E. K., Papavassiliou A. G. Role of Vitamin D in Atherosclerosis // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 2517–2531.

29. He L., Wang M. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 6224–6229.

30. Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И. и др. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D // *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2022. – Т. 1. – С. 41–51.

31. Alizadeh S., Djafarian K., Alizadeh H., Mohseni R., Shab-Bidar S. Common variants of Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to Coronary Artery Disease: a systematic review and meta-analysis // *J Nutrigenet Nutrigenomics.* – 2017. – Vol. 10. – P. 9–18. Doi: 10.1159/000455914.

32. Lu S., Guo S., Hu F. et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and Coronary Artery Disease. A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 21. – P. e3467. Doi: 10.1097/MD.00000000000003467.

33. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.

34. Qureshi I., Suri M. F., Guterman L. R., Hopkins L. N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 502–506. Doi: 10.1161/01.CIR.103.4.502.

35. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 222–5. Doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.020.

36. Константинова Е. В., Баяян Н. М., Шесток Н. А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания // *Клиницист.* – 2017. – Т. 11. – С. 10–15.

37. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J. et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med.* – 1975. – Vol. 4, № 4. – P. 518–525. Doi: 10.1016/009.

38. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 11. – P. 1540–1544. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067.

39. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D deficiency and risk of Cardiovascular Disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 503–511.

40. Имаева А. Э., Туаева Е. М., Шальнова С. А., Киселева Н. В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска

у населения пожилого возраста // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 93–99. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.

41. Архипова Н. С., Арьев А. Л., Попова Е. К. и др. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у геронтического контингента Республики Саха (Якутия) // *Успехи геронтологии.* – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 472–477.

42. Карабаева А. И. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста // *Вестник КАЗНМУ.* – 2012. – Т. 10. – С. 80–84.

43. Danaei G. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. e1000058.

44. Pan A. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. – P. a meta-analysis and systematic review // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, № 19. – P. 1795–804.

45. Mons U. CHANCES Consortium. 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 // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h1551.

46. Gellert C., Schüttker B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 837–44.

REFERENCES

1. Health in Russia. 2021. M., Rosstat, 2021:171.
2. Semaev S., Shakhtshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: Review // *J. Pers. Med.* 2020;10:239. Doi: 10.3390/jpm10040239.
3. Pillay A. K., Naidoo D. P. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults // *Cardiovasc J Afr.* 2018;29:36–42. Doi: 10.5830/CVJA-2017-035.
4. Gopalakrishnan A., Sivadasanpillai H., Ganapathi S. et al. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr) // *Indian J Med Res.* 2020;152:263–272. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1090_18.
5. Andreenko E. Yu., Yavelov I. S., Lukyanov M. M. et al. Ischemic heart disease in young people: features of etiology, clinical manifestations and prognosis // *Cardiology.* 2018;58(10):53–58. Doi: 10.18087/cardio.2018.10.10184. (In Russ.).
6. Saraiva J., Antunes P. E., Antunes M. J. Coronary artery bypass surgery in young adults: excellent perioperative results and long-term survival // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(5):691–695. Doi: 10.1093/icvts/ivw407.
7. Hassan A., Jaffe R., Rubinshtein R. et al. Characterization of Coronary Artery Disease in young adults and assessment of long-term outcomes // *Isr Med Assoc J.* 2018;20(10):613–618.
8. Sun J., Han W., Wu S. et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and smoking on the severity of coronary artery disease in young adults ≤35 years of age: a hospital-based observational study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21:484. Doi: 10.1186/s12872-021-02302-0.
9. Lv S., Liu W., Zhou Y. et al. Hyperuricemia and smoking in young adults suspected of coronary artery disease ≤ 35 years of age: a hospital-based observational study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):178. Doi: 10.1186/s12872-018-0910-5.
10. Patted A., Kothiwale V. A. Association of Lipoprotein (a) in Coronary Artery Disease in young individuals // *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.

11. Patil R. S., Shetty L. H., Krishnan S. et al. Profile of coronary artery disease in indian rural youth (< 35 yrs) // *Indian Heart J.* 2020;72(5):394–397. Doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.002.
12. Saad M., Pothineni N. V., Thomas J. et al. Coronary artery calcium scoring in young adults: evidence and challenges // *Current Cardiology Reports.* 2018;20:10. Doi: 10.1007/s11886-018-0951-5.
13. Haq A., Miedema M. D. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults // *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(5):337–342. Doi: 10.1007/s11883-022-01010-0.
14. Javaid A., Mitchell J.D., Villines T.C. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults // *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e022513. Doi: 10.1161/JAHA.121.022513.
15. Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular pathology // *Russian journal of cardiology.* 2022;27(1):4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602. (In Russ.).
16. Rai V., Agrawal D. K. Role of vitamin D in cardiovascular diseases // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–1059. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
17. Izzo M., Carrizzo A., Izzo C. et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases // *Life.* 2021;11:452. Doi: 10.3390/life11050452.
18. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6483; Doi: 10.3390/ijms21186483.
19. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene.* 2004;338:143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
20. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR Gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease // *Disease Markers.* 2021;2021:8832478. Doi: 10.1155/2021/8832478.
21. Liu B., Yang Q., Zhao L., Shui H., Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // *BMC Nephrol.* 2022;23(1):32. Doi: 10.1186/s12882-021-02640-3. PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.
22. Tabaei S., Motalebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x. PMID: 33590380.
23. Vitamin D deficiency in adults: Clinical guidelines / Russian Association of Endocrinologists. 2016.
24. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* 2014;44:634e42. Doi: 10.1111/eci.12281.
25. Adamczak D. M. The Role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases – a review // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2252. Doi: 10.3390/ijms18112252.
26. Brewer L. C., Michos E. D., Reis J. P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function // *Curr. Drug Targets.* 2011;12:54–60.
27. García-Canton C., Bosch E., Ramírez A. et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2250–2256.
28. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E. K., Papavassiliou A. G. Role of Vitamin D in Atherosclerosis // *Circulation.* 2013;128:2517–2531.
29. He L., Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8:6224–6229.
30. Belyaeva O. D., Du Ts., Ionova Zh. I. et al. The severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency // *Scientific notes of Pavlov University.* 2022;1:41–51.
31. Alizadeh S., Djafarian K., Alizadeh H., Mohseni R., Shab-Bidar S. Common variants of Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to Coronary Artery Disease: a systematic review and meta-analysis // *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10:9–18. Doi: 10.1159/000455914.
32. Lu S., Guo S., Hu F. et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and Coronary Artery Disease. A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* 2016;95(21):e3467. Doi: 10.1097/MD.0000000000003467.
33. Tabaei S., Motalebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): systematic review and meta-analysis // *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x.
34. Qureshi I., Suri M. F., Guterman L. R., Hopkins L. N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.* 2001;103(4):502–506. Doi: 10.1161/01.CIR.103.4.502.
35. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers // *Int J Cardiol.* 2009;136(2):222–5. Doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.020.
36. Konstantinova E. V., Balayan N. M., Shestok N. A. Myocardial infarction in young people: causes and prognosis of the disease // *Clinician.* 2017;11:10–15. (In Russ.).
37. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J. et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med.* 1975;4(4):518–525. Doi: 10.1016/009.
38. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1540–1544. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067.
39. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D deficiency and risk of Cardiovascular Disease // *Circulation.* 2008;117:503–511.
40. Imaeva A. E., Tuaeve E. M., Shalnova S. A., Kiseleva N. V. Ischemic heart disease and risk factors in the elderly population // *Cardiovascular therapy and prevention.* 2016;15(2):93–99. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-93-99. (In Russ.).
41. Arkhipova N. S., Arieu A. L., Popova E. K. Ethnic characteristics of risk factors for the development of atherosclerosis and coronary heart disease in the geriatric population of the Republic of Sakha (Yakutia) // *Advances in Gerontology.* 2011;24(3):472–477. (In Russ.).
42. Karabaeva A. I. Features of the course and treatment of coronary heart disease in elderly and senile patients // *Bulletin of KazNMU.* 2012;10:80–84. (In Russ.).
43. Danaei G. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // *PLoS Med.* 2009;6(4):e1000058.
44. Pan A. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review // *Circulation.* 2015;132(19):1795–804.
45. Mons U. CHANCES Consortium. 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 // *BMJ.* 2015;350:h1551.
46. Gellert C., Schüttker B., Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2012;172:837–44.

Информация об авторах

Беркович Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5358-5968, SPIN: 3219-7167; **Ионова Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5795-4006, SPIN: 3040-9388; **Ду Цзинь**, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Беляева Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5349-2227, SPIN: 8836-4768; **Баженова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1419-6860; **Мирошникова Валентина Вадимовна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3160-2314, SPIN: 5714-6155; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, руководитель Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Драчева Ксения Владимировна**, аспирант лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Клиценко Ольга Анатольевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры доцент кафедры педагогики, философии и права, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2686-8786.

Information about author

Berkovich Olga A., Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5358-5968, SPIN: 3219-7167; **Ionova Zhanna I.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Research Fellow of the Laboratory of Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5795-4006, SPIN: 3040-9388; **Du Jin**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Belyaeva Olga D.**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G.F. Lang, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Research Institute of Cardiovascular Diseases, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5349-2227, SPIN: 8836-4768; **Bazhenova Elena A.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1419-6860; **Miroshnikova Valentina V.**, Cand. of Sci. (Med), Head of the Laboratory of Medical Genetics, Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3160-2314, SPIN: 5714-6155; **Pchelina Sofya N.**, Dr. of Sci (Biol.), Head of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Dracheva Ksenia V.**, Postgraduate Student, Laboratory of Medical Genetics, Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies, National Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Klitsenko Olga A.**, Cand. of Sci (Biol.), Associate Professor of the Department of Pedagogy, Philosophy and Law, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2686-8786.