

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ЕГО РЕЦЕПТОРА В РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц., Беляева О. Д.

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

Контактная информация:

Ионова Жанна Игоревна,
ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: mailto:zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
16.12.2021 и принята к печати
23.12.2021.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью людей работоспособного возраста. Таким образом, одной из важнейших задач, стоящих сегодня перед клинической кардиологией, является поиск новых молекулярно-генетических предикторов ИБС, связанных с неблагоприятным течением этого заболевания и развитием осложнений. Предметом изучения в настоящем обзоре стало рассмотрение имеющихся данных о механизмах взаимосвязи витамина D с развитием иммунного воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Рассмотрена роль витамина D и его рецептора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца, в частности.

Последние исследования показывают, что дефицит витамина D — новый фактор риска развития атеросклероза и иммунного воспаления. Иммунное повреждение сосудистой стенки повышает риск острого коронарного синдрома, особенно у пациентов с предрасположенностью к атеротромбозу. Витамин D оказывает многоуровневое влияние на механизмы иммунного воспаления за счет восстановления баланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи рецепторов витамина D. В данном обзоре литературы произведен анализ исследований, описывающих возможные механизмы регуляции иммунного воспаления посредством витамина D и его рецептора и активации иммунного воспаления у больных с дефицитом витамина D. Необходимо проведение дальнейших исследований механизмов влияния рецептора витамина D на подавление иммунного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз; витамин D; дефицит витамина D; иммунное воспаление; ишемическая болезнь сердца; рецептор витамина D.

Для цитирования: Беркович О.А., Ионова Ж.И., Ду Ц., Беляева О.Д. Роль витамина D и его рецептора в регуляции механизмов воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2021;8(6):5-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14.

ROLE OF VITAMIN D AND ITS RECEPTOR IN REGULATION OF MECHANISMS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Olga A. Berkovich, Zhanna I. Ionova, Jing Du, Olga D. Belyaeva

Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zhanna I. Ionova,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Received 16 December 2021; accepted
23 December 2022.

Abstract

Coronary heart disease still underlies high morbidity and mortality in people of working age. Thus, today one of the most important tasks facing clinical cardiology is the search for new molecular genetic predictors of coronary artery disease associated with the unfavorable course of this disease and the development of complications. In the present review, we analyzed the available data on the mechanisms of vitamin D interrelation with the development of immune inflammation in patients with coronary heart disease. The role of vitamin D and its receptor in cardiovascular diseases and in the development of coronary heart disease, in particular, is considered.

Recent studies showed that vitamin D deficiency is a new risk factor for the development of atherosclerosis and immune inflammation. Immune damage of the vascular wall increases the risk of acute coronary syndrome, especially in patients with a predisposition to atherothrombosis. Vitamin D has a multilevel effect on immune inflammation mechanisms by restoring the balance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines. The protective effects of vitamin D on immune inflammation in the vascular wall are realized through vitamin D receptors. The present work re-viewed the studies describing possible mechanisms of immune inflammation regulation by vitamin D and its receptor and activation of immune inflammation in patients with vitamin D deficiency. Further studies of mechanisms of influence of vitamin D receptor on the suppression of immune inflammation are needed.

Key words: atherosclerosis; coronary heart disease; immune inflammation; vitamin D; vitamin D deficiency; vitamin D receptor.

For citation: Berkovich OA, Ionova JI, Du J., Belyaeva OD. Role of vitamin D and its receptor in regulation of mechanisms of immune inflammation in patients with ischemic heart disease. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6): 5-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14.

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИЛ — интерлейкин; ИМ — инфаркт миокарда; ИФН-гамма — интерферон-гамма; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФНО-альфа — фактор некроза опухолей-альфа; ИККβ — киназа ингибитора ядерного фактора-κВ; NF-κВ — ядерный фактор каппа-бета; PPAR — ре-

цепторы активаторов пролиферации пероксисом; VDR — рецептор витамина D; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему определяет высокую заболеваемость и смертность людей работоспособного возраста (около трети от всех случаев смерти в развитых странах) [1].

На сегодняшний день одной из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, является поиск новых молекулярно-генетических предикторов ИБС, связанных с неблагоприятным течением этого заболевания и развитием осложнений.

Доказано, что генетическая предрасположенность к ИБС может быть вызвана мутациями и полиморфизмами в ряде генов, регулирующих факторы иммунного воспаления, участвующих в свертывании крови, регуляции артериального давления и метаболизме глюкозы, липидов и гомоцистеина [2].

Установлено, что важнейшим регулятором атерогенеза является система ядерных рецепторов. Система ядерных рецепторов — это семейство, состоящее из сорока восьми транскрипционных факторов с различными функциями. Они участвуют в регуляции метаболизма, иммунного воспаления, дифференцировки клеток, функции эндотелия, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [3]. Рецептор витамина D относится к суперсемейству ядерных рецепторов и регулирует транскрипционную активность более 200 целевых генов [4, 5].

Результатами исследований последних лет показано, что витамин D является не только важнейшим регулятором кальциево-фосфорного обмена, но и играет важную роль в механизмах иммунного воспаления в сосудистой стенке и в патогенезе атеросклеротических изменений [6, 7].

Витамин D и сердечно-сосудистые заболевания

В последние годы дефицит витамина D рассматривается как один из новых факторов риска ишемической болезни сердца [4].

Тесная взаимосвязь низкого уровня витамина D в крови с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была отмечена еще в 1975 году в Фрамингемском исследовании, в которое было включено 1739 пациентов [8]. Установлено, что при уровне витамина D ниже 20 нг/мл существует повышенный риск развития ишемической болезни сердца, гипертонии, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), ожирения, повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, и снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

При ретроспективном исследовании, проведенном на основании данных третьего Национального исследования здоровья и питания 1988–1994 гг. (США), было установлено, что низкие уровни 25-ОН витамина D в сыворотке крови ассоциируются с повышенной смертностью от ССЗ [10].

Fiscella K. и Franks P. (2010) провели метаанализ 28 исследований, включивший 99 745 участников.

Ими было обнаружено, что самые высокие уровни 25-ОН витамина D в сыворотке были связаны со снижением кардиометаболических нарушений на 43 %, ССЗ — на 33 %. Высокий уровень витамина D среди людей среднего и пожилого возраста связан со значительным снижением ССЗ, СД 2 типа и метаболического синдрома [10]. Доказано, что в зимние месяцы, т.е. в периоды пониженной интенсивности солнечного излучения, смертность от ССЗ и распространенность дефицита витамина D находятся на самом высоком уровне [11].

Неоднократно была подтверждена связь гиповитаминоза D с высоким риском инфаркта миокарда (ИМ) и его прогнозом [12; 13].

Более того, в некоторых исследованиях, была установлена связь между сывороточной концентрацией 25-ОН витамина D и маркерами субклинического атеросклероза и воспаления [14].

Хотя исследования и свидетельствуют о том, что дефицит витамина D связан с повышенным риском развития ССЗ, данные последних рандомизированных клинических исследований по оценке влияния препаратов витамина D на исходы ССЗ противоречивы [7].

Известно, что эндотелиальная дисфункция является ключевым фактором в патогенезе ИБС. Хотя точный механизм того, как сниженный уровень витамина D влияет на патогенез ИБС, не был полностью определен, дефицит витамина D может играть важную роль в эндотелиальной дисфункции из-за функциональной роли витамина D в клеточной пролиферации, включая различные стадии клеточного цикла, что может повлиять на нормальный ангиогенез и дифференцировку эндотелиальных клеток [15].

Доказано, что у людей с дефицитом витамина D снижена эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [16].

Установлено, что при достаточной обеспеченности организма витамином D нормализовалось функциональное состояние эндотелия [17, 18].

Рецептор витамина D

Витамин D оказывает плеiotропные эффекты на сердечно-сосудистую систему, связываясь в качестве лиганда с рецептором витамина D (VDR). Известно, что активация рецептора витамина D (VDR) происходит в несколько этапов. Активная форма витамина D проходит через клеточную мембрану, проникает в клетку-мишень и связывается со специфическим рецептором VDR, который присутствует в цитоплазме. Этот комплекс 1,25(OH)₂D-VDR переносится в ядро и гетеро-

димеризуется с рецептором ретиноевой кислоты (RXR). 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 [4]. 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 [19] (рис. 1). Вместе с тем, точный механизм протективного влияния комплекса лиганд/VDR на сердечно-сосудистые заболевания пока неясен.

Кроме этого, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц сосудов обладают способностью локально активировать витамин D аутокринным способом [5].

Вагер и соавторы в 1988 году открыли ген VDR [20]. Ген, кодирующий VDR, расположен в хромосоме 12 (12q12-14) и включает в себя по меньшей мере 5 промотерных регионов, генерирующих несколько тканево-специфичных транскрипций, 8 экзонов, кодирующих белок, и 6 нетранслируе-

мых экзонов с альтернативным сплайсингом [21]. Ген VDR имеет вес около 100 kb.

В настоящее время обнаружено более 470 типов единичного нуклеотидного полиморфизма гена VDR, среди них четыре полиморфизма Fok1 (rs10735810), Bsm1 (rs1544410), Apa1 (rs7975232) и Taq1 (rs731236) (рис. 2) были тщательно изучены на предмет их влияния на различные физиологические и патологические фенотипы, такие как рак, сахарный диабет, инфаркт миокарда и ИБС [21]. Полиморфизм гена VDR может потенциально влиять на экспрессию VDR и стабильность мРНК VDR [22, 23].

В исследованиях последних лет установлено, что единичный нуклеотидный полиморфизм Fok1 (rs10735810), Bsm1 (rs1544410), Apa1 (rs7975232) и Taq1 (rs731236) гена VDR является потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D у пациентов с ИБС, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфизма гена VDR на патогенез ИБС, до конца не изучены [24, 25].

Роль витамина D и его рецептора в регуляции иммунного воспаления у больных ИБС

Доказано, что иммунное повреждение сосудистой стенки повышает риск острого коронарного синдрома, особенно у пациентов с предрасполо-

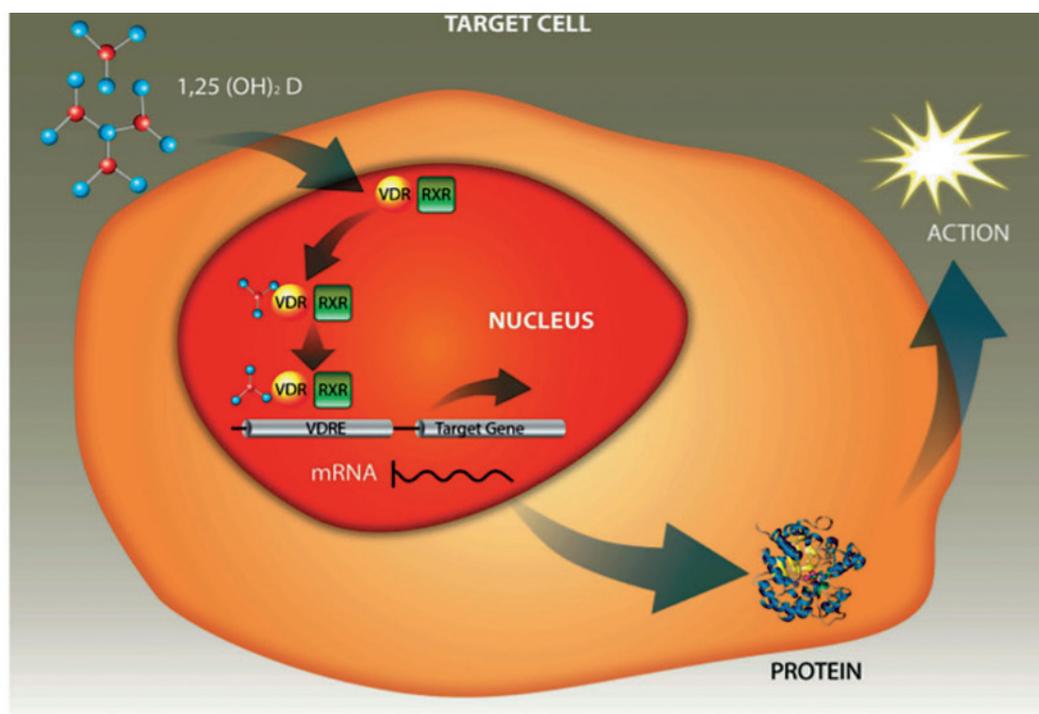


Рис. 1. Механизм действия рецептора витамина D [19]

Figure 1. Mechanism of action of vitamin D receptor [19]

женностью к атеротромбозу [1]. Установлено, что витамин D оказывает многоуровневое влияние на механизмы иммунного воспаления, играющего важную роль в атерогенезе, за счет восстановления баланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 3) [26].

Известно, что витамин D ускоряет дифференцировку моноцитов, снижает пролиферацию лимфоцитов, продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерферон-гамма (ИФН-гамма), за счет подавления продукции и активности Т-хелперов 1 типа [27]. И, напротив, витамин D повышает активацию Т-хелперов 2 типа, за счет чего, в свою очередь, повышается уровень таких противовоспалительных цитокинов, как интерлейкин-5 (ИЛ-5), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-13 (ИЛ-13). Таким образом, благодаря витамину D улучшается баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов [4].

Установлено, что биологически активная форма витамина D₃, 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃), модулирует врожденный и приобретенный иммунитет (рис. 3) с помощью генов, регулируемых рецептором витамина D (VDR) [28].

Влияние витамина D на активность факторов иммунного воспаления подтверждено ре-

зультатами многочисленных исследований. Так, Krishnan A. V. и соавторы в 2010 году показали, что кальцитриол снижает продукцию провоспалительных цитокинов и экспрессию циклооксигеназы-2 эндотелиальными клетками [29]. В исследованиях на культурах эндотелиоцитов также было показано, что 1,25(OH)₂D₃ подавляет продукцию ИЛ-6, -8, E-селектина через систему ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) [30]. Это может быть связано с тем, что кальцитриол блокирует иммунное воспаление аутокринным и паракринным путями.

Talmor Y. и соавторы в своем исследовании получили подобные результаты, показав способность кальцитриола подавлять экспрессию клетками эндотелия ИЛ-6 и адгезивных молекул [31].

Laird E. и соавторы обнаружили связь между дефицитом витамина D и повышением уровня маркеров иммунного воспаления, включая соотношение провоспалительного цитокина ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10 [32]. На фоне терапии кальцитриолом показано снижение экспрессии ИЛ-8 и E-селектина в коронарных сосудах [28].

Известно, что синтез провоспалительных цитокинов гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами опосредован системой NF- κ B. NF- κ B представляет собой универсальный транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию

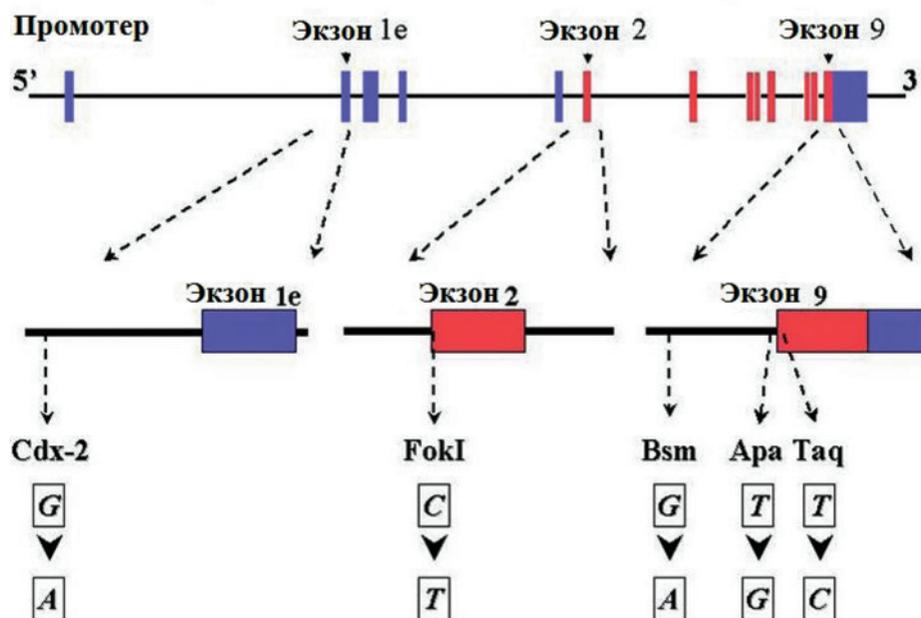


Рис. 2. Одиночный нуклеотидный полиморфизм гена VDR (адаптировано из результатов Rotterdam Study) [23]

Figure 2. Single nucleotide polymorphism of the VDR gene (adapted from the results of the Rotterdam Study) [23]

генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [33]. NF-κB вовлечен в клеточный ответ при иммунном воспалении, стимуляцию окисленными липопротеинами низкой плотности бактериальных и вирусных антигенов [34].

Исследования, проводимые на культурах преадипоцитов, показали, что добавление 1,25(OH)₂D₃ подавляло синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1), ИЛ-1β, -6 и -8 как напрямую, посредством взаимодействия VDR с VD-чувствительными элементами (VDRE), расположенными в регуляторных областях их генов, так и путем ингибирования пути провоспалительного NF-κB [34].

Кроме этого, последующие исследования показали, что витамин D также подавляет экспрессию таких иммуномодулирующих молекул, как ИЛ-12, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген и микроРНК-155, которая представляет отрицательный регулятор экспрессии супрессора передачи сигналов цитокинов, путем ингибирования того же патогенетического пути NF-κB [35].

Известными активаторами NF-κB являются такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-8, а также свободные радикалы, бактериальные липополисахариды, кокаин и ионизирующая радиация [34]. ИЛ-8 посредством сигнального пути NF-κB активирует продукцию микроРНК фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), который, в свою очередь, является проангиогенным фактором и способствует неоваскуляризации атеросклеротической бляшки [36], что является предпосылкой к ее разрыву с последующим тромбозом.

Установлено, что развитие атеросклероза ассоциировано именно с классическим путем активации NF-κB с последующим воздействием патогенетического пути NF-κB на макрофаги. В своем исследовании К. L. Jablonski и соавторы показали, что у пациентов с дефицитом витамина D выше экспрессия NF-κB на поверхности эндотелиоцитов при сравнении с его экспрессией у обследованных с достаточной обеспеченностью 25(OH)D₃ [37].

Доказано, что 1,25(OH)₂D₃ способствует связыванию VDR с киназой ингибитора ядерного

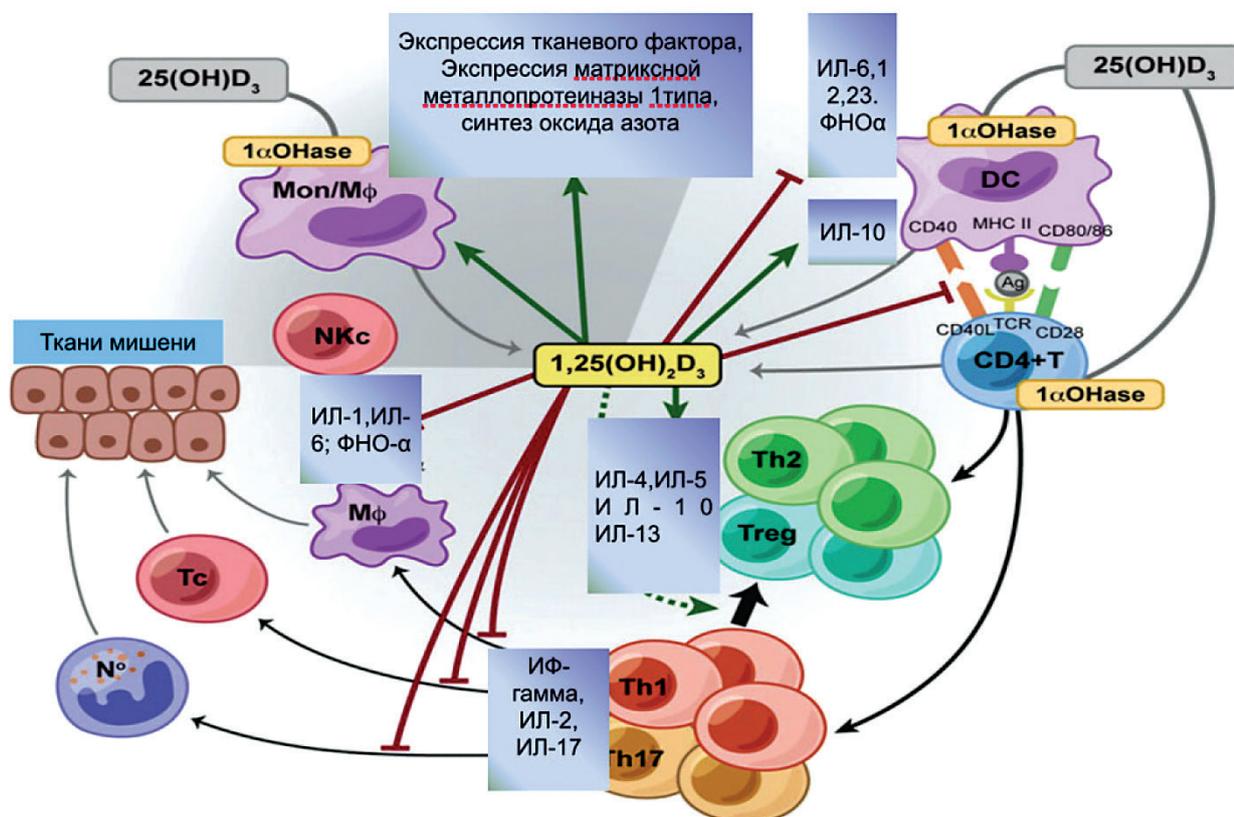


Рис. 3. Участие витамина D в регуляции иммунного воспаления (адаптировано из: Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. I.neKEy. 2011; 8: 178–186) [26]

Figure 3. Involvement of vitamin D in the regulation of immune inflammation (adapted from: Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. I.neKEy. 2011; 8: 178–186) [26]

фактора-κВ (ИККβ). При этом лигированный VDR подавляет транскрипцию генов, напрямую взаимодействуя с ключевой сигнальной молекулой киназы ингибитора ядерного фактора-κВ. Было обнаружено, что такое взаимодействие предотвращает фосфорилирование ингибитора κВ (I-κB), которое необходимо для активации транскрипционного фактора NF-κB.

При этом активность ИККβ также может модулироваться и такими лигандами, как ИФН-гамма и ФНО-альфа (рис. 4). Этот механизм дает возможность витамину D напрямую регулировать иммунные ответы через систему NF-κB, которая, в свою очередь, регулирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-6 и ИЛ-8 [35].

Известно, что NF-κB способствует апоптозу нейтрофилов при воспалении, но при этом пролонгирует активацию макрофагов, в связи с чем имеет важное значение в поддержании иммунного воспаления [33], в том числе и в атеросклеротических бляшках. Кроме этого, активация NF-κB способствует повышению экспрессии адгезивных молекул эндотелиоцитами [34], тем самым поддерживая развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов.

Установлено, что провоспалительный цитокин ИФН-гамма способствует ускорению апоптоза макрофагов и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов, принимает непосредственное участие в формировании неоинтимы атеросклеротических бляшек [38]. VDR ингибирует функции ИФН-гамма не только посредством отрицательной регуляции описанного выше NF-κB патогенетического пути (рис. 2), но и непосредственно за счет подавления экспрессии ИФН-гамма в ядре клетки: комплекс VDR/RXR связывается с ингибиторным элементом ответа VDR в промоторе гена ИФН-гамма. При этом опосредованное витамином D подавление экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-17 происходит через ингибирование ключевых транскрипционных факторов, активирующих промоторы генов данных цитокинов [35].

Мерке J. и соавторы в своем исследовании показали, что в эндотелиоцитах содержится фермент 1-альфа-гидроксилаза и сами эндотелиальные клетки могут синтезировать 1,25(OH)2D3 [39].

Доказано, что витамин D осуществляет плейотропную регуляцию атерогенеза. При этом дисфункция эндотелия возникает на самых ранних этапах развития атеросклеротических бляшек. Исследования на культурах эндотелиоцитов по-

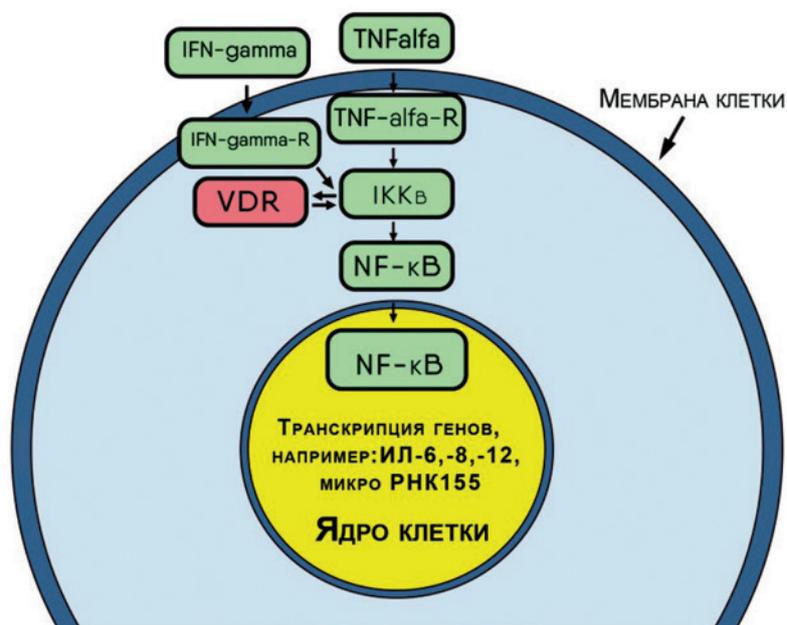


Рис. 4. Механизмы регуляции иммунного воспаления рецептором витамина D через NF-κB патогенетический путь (адаптировано из: Hii C.S., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3): 135) [34]

Figure 4. Mechanisms of regulation of immune inflammation by the vitamin D receptor through the NF-κB pathogenic pathway (adapted from: Hii C.S., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3): 135) [34]

казали, что витамин D усиливает продукцию NO эндотелиальными клетками [5], благодаря чему защищает эндотелиоциты от оксидативного стресса [4]. За счет подавления продукции матриксной металлопротеиназы 1 витамин D также способствует стабилизации атеросклеротической бляшки [40].

Кроме этого, витамин D снижает уровень ренина — важнейшего гуморального регулятора артериального давления — за счет торможения его транскрипции, и повышает уровень остеопонтинина. Повышение уровня остеопонтинина, в свою очередь, способствует снижению ИЛ-1, ИФН-гамма, увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. При исследовании мышей, нокаутированных по гену остеопонтинина, было отмечено существенное уменьшение объема атеросклеротического поражения сосудов и снижение уровня холестерина плазмы крови [41].

В исследовании Szeto F. L. и соавторов на лабораторных мышах, нокаутированных по гену VDR, было отмечено развитие прогрессирующего атеросклероза с повышением содержания холестерина в макрофагах и уровня провоспалительных цитокинов. При этом терапия прямым ингибитором ренина алискиреном уменьшала атеросклеротические изменения, что косвенно подтверждает рениновый механизм антиатеросклеротического влияния VDR [42].

Исследования последних лет показали, что как клетки эндотелия, так и иммунные клетки могут локально синтезировать витамин D и что VDR экспрессируется в обоих типах клеток. Это еще раз подтверждает биологическую роль витамина D в функционировании сердечно-сосудистой системы и ангиогенезе [5].

Установлено, что в промотере гена VDR есть сайты связывания таких регуляторных транскрипционных факторов, как рецепторы активаторов пролиферации пероксисом α и $\gamma 2$ типов (PPAR- α и PPAR- $\gamma 2$), также относящихся к системе ядерных рецепторов. Активация PPAR- α подавляет различные механизмы иммунного воспаления посредством системы NF- κ B. При этом снижается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИФН-гамма), тормозится адгезия и миграция мононуклеаров в субэндотелий, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [43]. PPAR- α оказывает многоуровневое влияние на метаболизм липидов: повышает синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), стимулирует обратный транспорт холестерина, снижает уровень триглицеридов. PPAR- α регули-

рует гены систем внутриклеточного окисления жирных кислот [43].

Известно, что статины реализуют свои плеiotропные эффекты не только через PPAR- α , но через VDR, выступая в качестве лигандов для них [44, 45]. Этот факт также подтверждается результатами исследования Yavuz B. и соавторов: терапия розувастатином в течение восьми недель сопровождалась нарастанием уровня витамина D [46], но при этом терапия флувастатином не влияла на уровень витамина D [47].

Доказано, что активация PPAR- $\gamma 2$ сопровождается увеличением синтеза белков глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов и, следовательно, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы [43]. PPAR- $\gamma 2$ регулирует следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, продукцию адипонектина и адипина, активность ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-гамма, ФНО-альфа, экспрессию матриксных металлопротеиназ, хемокинов и адгезивных молекул к стенке сосудов [43].

Закключение. Таким образом, механизмы иммунного воспаления могут контролироваться рецептором витамина D и активироваться у больных ИБС с дефицитом витамина D, что является крайне актуальной темой проведения клинических исследований. Однако точные молекулярные механизмы влияния рецептора витамина D на подавление иммунного воспаления до конца не изучены. Необходимо проведение дальнейших исследований данных механизмов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А18-118070690073-2 «Молекулярно-генетические предикторы и морфофункциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза». / This study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: “Molecular genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with a preserved ejection fraction of the left ventricle in cardiomyopathies of various genesis” State Authorization № АААА-А18-118070690073-2.

Список литературы / References

1. Ragino YuI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease and its association with lipid and non-lipid risk factors in a population aged 25–45 years in Novosibirsk. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (6):78–84. In Russian [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*, 2019; 24(6):78–84]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
2. Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLoS One Res* 2018; 13(1):e0190549. DOI: 10.1371/journal.pone.0190549.
3. Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. *G. Nutr. J.* 2014; 13:17. DOI: 10.1186/1475-2891-13-17.
4. Li A, Zhang W, Zhang H, et al. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy and inflammation relevant diseases. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences* 2017; 42(8):979–985. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
5. Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314(4):H753–H765. DOI: 10.1152/ajpheart.00319.2017.
6. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10(11):1656. DOI: 10.3390/nu10111656.
7. Kosmatova OV, Myagkova MA, Skripnikova IA. The effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *Preventive medicine.* 2020; 23(3): 140–148. In Russian [Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. *Профилактическая медицина.* 2020; 23(3):140–148.] DOI: 10.17116/profmed202023031140.
8. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev Med.* 1975; 4(4):518–525. DOI: 10.1016/0091-7435(75)90037-7.
9. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012; 11(3):77–81. [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11(3):77–81.] DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-77-81.
10. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality. *Ann fam med* 2010; 8(1):11–8. DOI: 10.1370/afm.1035.
11. Zipes DP. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health. *Circulation.* 1999; 100(15):1590–1592. DOI: 10.1161/01.cir.100.15.1590.
12. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9):1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
13. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, et al. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013; 168(3):2341–2346. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.030.
14. Bonakdaran S, Varasteh AR. Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* 2009; 30(4):509–514.
15. Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020; 12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575.
16. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and Endothelial Dysfunction: Observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24(8): 385–389.
17. Lin L, Zhang L, Li C, et al. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci.* 2019; 20(10):984–995. DOI: 10.2174/1389203720666190807130504.
18. Tay HM, Yeap WH, Dalan R, et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. *Faser J.* 2020; 34(8):11133–11142. DOI: 10.1096/fj.202000822R.
19. Mandarino NR, Júnior Fd, Salgado JV, et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Open Cardiovasc Med J.* 2015; 9:40–49. DOI: 10.2174/1874192401509010040.
20. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85(10): 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
21. Dorsch MP, Nemerovski CW, Ellingrod VL, et al. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(5):439–445. DOI: 10.1177/1074248413517747
22. 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.00000000000003467.
23. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the Vitamin D Receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam Study. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(5):807–823. DOI: 10.1086/497438.
24. 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(4):6224–6229.
25. Abu el Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene poly-morphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015; 35:391–395. DOI: 10.3109/10799893.2014.959593.
26. Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. *IBMS BoneKEy.* 2011; 8:178–186. DOI: 10.1138/20110505.
27. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017; 27(1). DOI: 10.1002/rmv.1909.
28. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
29. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol:

implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(1):R19–R38. DOI: 10.1677/ERC-09-0139.

30. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopoly-saccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2006; 143(1):58–64. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02961.x.

31. Talmor Y, Bernheim J, Klein O, et al. Calcitriol blunts proatherosclerotic parameters through NFκB and p38 in vitro. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38(8):548–554. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.01977.x.

32. Laird E, McNulty H, Ward M, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adult. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5):1807–1815. DOI: 10.1210/jc.2013-3507.

33. Lawrence T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. *Harb Perspect Biol*. 2009; 1(6):a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.

34. Lorente-Cebrián S, Eriksson A, Dunlop T, et al. Differential effects of 1α,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur. J. Nutr*. 2012; 51:335–342. DOI: 10.1007/s00394-011-0218-z.

35. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3):135. DOI: 10.3390/nu8030135.

36. Martin D, Galisteo R, Gutkind JS. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NFκB through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex. *J. of Biol. Chem*. 2009; 284(10):6038–6042. DOI: 10.1074/jbc.C800207200.

37. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011; 57(1):63–69. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929.

38. Liang K, Dong SR, Peng H. Serum levels and clinical significance of IFN-γ and IL-10 in patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(7):1339-1343.

39. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest*. 1989; 83(6):1903–1915. DOI: 10.1172/JCI114097.

40. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011; 118(2):107–115. DOI: 10.1159/000327547.

41. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017; 35(4):822–829. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001220.

42. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits ather-sclerosis in mice. *Mol Endocrinol*. 2012; 26(7):1091–1101. DOI: 10.1210/me.2011-1329.

43. Ostapenko VA, Grishchikina IA, Viktorova IA. Receptors that activate peroxi-some proliferation and ischemic heart disease. *Omsk Scientific Bulletin*. 2012; 2:

14–17. In Russian [Остапенко В.А., Гришечкина И.А., Викторова И.А. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, и ишемическая болезнь сердца. Омский научный вестник. 2012; 2:14–17].

44. Huang FC, Huang SC. Differential Effects of Statins on Inflammatory Interleukin-8 and Antimicrobial Peptide Human B-Defensin 2 Responses in Salmonella-Infected Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1650. DOI: 10.3390/ijms19061650.

45. Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma Vitamin D Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(6):861–869. DOI: 10.2174/1381612822666161006150542.

46. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009; 23(4):295–299. DOI: 10.1007/s10557-009-6181-8.

47. Ertugrul DT, Yavuz B, Ci H, et al. STATIN-D study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29(2):146–152. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x.

Информация об авторах:

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ионова Жанна Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ду Цзинь, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, заведующий лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Author information:

Olga A. Berkovich, PhD, professor of the Faculty Therapy Department, head of Ischemic Heart Disease Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Zhanna I. Ionova, assistant of the Faculty Therapy Department, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Jing Du, PhD student at the Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Olga D. Belyaeva, PhD, professor of the Faculty Therapy Department, head of Arterial Hypertension Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia.