

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D, ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: АССОЦИАЦИЯ С КОМПЛЕКСОМ ГЕНОТИПОВ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

Беркович О. А., Ионова Ж. И., Пчелина С. Н., Ду Ц.,
Мирошникова В. В., Боткина А. А., Драчева К. В., 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 «ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
08.01.2022 и принята к печати
17.03.2022.

Резюме

Актуальность. Установлено, что витамин D снижает риск развития атеросклероза. Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи рецепторов витамина D (VDR). Полиморфные варианты гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК, и носительство некоторых полиморфных вариантов может влиять на процессы развития атеросклероза. **Цель.** Изучить обеспеченность витамином D у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих различные полиморфизмы в гене *VDR*. **Материалы и методы.** Содержание витамина D в сыворотке крови определялось методом иммуноферментного анализа. Генотипы гена *VDR* были определены у 302 больных ИБС и у 196 обследованных без ИБС методом ПЦР. **Результаты.** Уровень витамина D у больных ИБС был ниже, чем в контроле. Обеспеченность витамином D ассоциировалась со снижением риска ИБС. Носительство изученных полиморфизмов *VDR* не ассоциировалось с увеличением риска ИБС. Содержание витамина D было выше у пациентов с *BB* генотипом по сравнению с его уровнем у носителей *bb* генотипа гена *VDR* (*BsmI* полиморфизм, rs1544410), у носителей *AA* генотипа — по сравнению с его уровнем у носителей *aa* генотипа (*ApaI* полиморфизм, rs7975232), у носителей *TT* генотипа — по сравнению с его уровнем у носителей *tt* генотипа гена *VDR* (*TaqI* полиморфизм, rs731236). **Заключение.** *TaqI*, *FokI*, *ApaI* и *BsmI* полиморфизмы не ассоциируются с риском ИБС. Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом и *AA* генотипом гена *VDR*.

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

Для цитирования: Беркович О.А., Ионова Ж.И., Пчелина С.Н., Ду Ц., Мирошникова В.В., Боткина А.А., Драчева К.В., Беляева О.Д. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с различной обеспеченностью витамином D, жителей Санкт-Петербурга: ассоциация с комплексом генотипов рецептора витамина D. Трансляционная медицина. 2022;9(2):6-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-6-14

PECULIARITIES OF THE ISCHEMIC HEART DISEASE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH DIFFERENT PROVISION OF VITAMIN D, RESIDENTS OF ST. PETERSBURG: AN ASSOCIATION WITH A COMPLEX OF GENOTYPES OF THE VITAMIN D RECEPTOR

Olga A. Berkovich, Zhanna I. Ionova, Sofya N. Pchelina, Jin Du, Valentina V. Miroshnikova, Arina A. Botkina, Kseniya V. Dracheva, 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 08 January 2022; accepted 17 March 2022.

Abstract

Background. Vitamin D has been shown to reduce the risk of atherosclerosis development. Vitamin D receptors (VDRs) mediate the protective effects of vitamin D on immune inflammation in the vascular wall. Polymorphisms of the *VDR* gene are involved in the regulation of the stability of its mRNA. The carriage of some polymorphisms may affect the development of atherosclerosis. **Objective.** To study the availability of vitamin D in patients with coronary artery disease (CAD) with various *VDR* polymorphisms. **Design and methods.** The vitamin D level in blood serum was determined by enzyme immunoassay. The genotypes of the *VDR* gene were determined in 302 patients with CAD and in 196 patients without CAD by PCR. **Results.** The level of vitamin D in patients with CAD was lower than in controls. The presence of the studied *VDR* polymorphisms was not associated with an increased risk of CAD. The content of vitamin D was higher in patients with the BB vs. bb genotype of the *VDR* gene (*BsmI*), in carriers of the AA vs. aa genotype (*ApaI*), in carriers of TT vs. tt genotype of the *VDR* gene (*TaqI*). **Conclusion.** *TaqI*, *FokI*, *ApaI* and *BsmI* polymorphisms are not associated with the risk of CAD. Vitamin D level in the CAD patients with BB and AA genotype of the *VDR* gene was higher compare with bb and aa genotypes.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, immune inflammation, vitamin D deficiency, vitamin D receptor, vitamin D.

For citation: Berkovich OA, Ionova JI, Pchelina SN, Du J., Miroshnikova VV, Botkina AA, Dracheva KV, Belyaeva OD. Peculiarities of the ischemic heart disease clinical course in patients with different provision of vitamin D, residents of St. Petersburg: an association with a complex of genotypes of vitamin D receptor. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(2):6-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-6-14

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХ — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, VDR — рецептор витамина D.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является мультифакторной, полигенной патологией и занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности людей работоспособного возраста [1]. В настоящее время все больше внимания уделяется не только традиционным факторам риска ИБС, поскольку использование исключительно

этих критериев имеет ограниченные возможности прогнозирования развития заболевания [1], а комплексной оценке возможного риска. J. P. Seferović и соавторы считают необходимым идентифицировать клинические и лабораторные данные, пригодные для стратификации риска [2]. Более того, E. Tikkanen и соавторы в 2013 году разработали шкалу мультилокусного генетического риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Авторы установили, что дополнительный генетический скрининг позволяет перекалибровать средний риск сердечно-сосудистых заболеваний на высокий у 12 % человек [3].

В последние годы дефицит витамина D рассматривается как один из новых факторов риска ИБС [4]. У пациентов с поражением сердца низкий уровень витамина D ассоциируется с неблагоприятными исходами и развитием целого ряда заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз и диабет (СД) [5]. Напротив, хорошая обеспеченность витамином D среди людей среднего и пожилого возраста сопровождалась значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и метаболического синдрома [6, 7]. Каронова Т. Л. и соавторы в 2019 году получили данные о том, что дефицит витамина D ассоциирован с отдельными метаболическими нарушениями у женщин репродуктивного возраста. Авторы отметили, что при снижении уровня витамина D ниже 50 нмоль/л в группе женщин отмечается увеличение риска ожирения и атерогенной дислипидемии [8].

E. Serpil и соавторы в 2013 году выявили связь курения, гиперлипидемии и высокого уровня С-реактивного белка (СРБ) с низкой концентрацией витамина D. После проведения многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, уровень систолического артериального давления, курение, показатели липидов и СРБ, уровни витамина D оставались независимо связаны с поражением коронарных сосудов (Gensini шкала) [9].

Механизмы этих рассмотренных взаимоотношений остаются не до конца изученными. Содержание витамина D проанализировано у населения юго-запада России, Амурской области, Чувашской республики, а также среди жителей Коми и Уральского региона, преимущественно в группах детей и подростков [10]. Исследования обеспеченности витамином D населения Северо-Западного региона РФ актуальны, так как в данной популяции его уровень изучался только у женщин репродуктивного возраста [8].

Исследования, проведенные на культурах эндотелиальных клеток, показали, что витамин D

стимулирует продукцию оксида азота эндотелиоцитами, а также предохраняет их от оксидативного стресса [4]. В работах последних лет установлено, что витамин D влияет на некоторые механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки. A. Li и соавторы обнаружили, что витамин D ингибирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, рост эндотелия и ангиогенез [4]. Показано, что витамин D восстанавливает баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов [11].

Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи VDR. *FokI* (rs10735810), *BsmI* (rs1544410), *Apal* (rs7975232) и *TaqI* (rs731236) полиморфные варианты гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК. Вместе с тем, результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. Так, например, результаты метаанализа, проведенного S. Alizadeh и соавторами, не показали связи вариантов *FokI*, *BsmI*, *Apal* и *TaqI* гена *VDR* с риском ИБС [12], что может быть связано с их разной встречаемостью в различных этнических и расовых группах. Например, встречаемость *f* аллеля (*FokI*) была реже среди африканцев, чем среди азиатов, тогда как *B* аллель гена *VDR* (*BsmI*) имеет более низкую встречаемость у азиатов, чем у европейцев и африканцев [13]. В ряде исследований установлено, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* являются потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [13]. Результаты исследований A. Hossein-Nezhad и соавторов показали, что дефицит витамина D встречается реже у пациентов с *FF* генотипом гена *VDR*, что подразумевает защитную роль *F* аллеля в развитии ИБС [14]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа Lu S. и соавторов, проведенного в 2016 году. Авторы показали, что у носителей *FF* генотипа гена *VDR* отмечалось снижение риска ИБС на 19 % [15]. Каронова Т. Л. и соавторы в 2019 году выявили, что у женщин репродуктивного возраста дефицит витамина D и носительство *A* аллеля гена *VDR* (*Apal*) связано с увеличением уровня общего холестерина (ОХ) и ЛПНП сыворотки крови, носители *BB* генотипа (*BsmI*) гена *VDR* имели более высокий уровень триглицеридов по сравнению с носителями *b* аллеля [8].

Таким образом, исследования связи генетических вариантов гена витамина D (*VDR*), обеспеченности витамином D с особенностями клинического течения ИБС, показателями липидного спектра крови крайне актуальны.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение обеспеченности витамином D больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт-Петербурга, имеющих различные полиморфные варианты гена *VDR* (rs10735810, rs1544410, rs7975232 и rs731236).

Материалы и методы

В исследование было включено 302 больных ИБС (160 мужчин и 142 женщины) в возрасте от 33 до 80 лет ($61,30 \pm 0,56$ лет) с диагнозом, подтвержденным результатами коронарографии. Группу сравнения составили 196 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($60,70 \pm 0,71$ лет), ($p > 0,05$). Для исключения ИБС выполнялись электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, при необходимости проводились нагрузочные пробы, и у 16 человек была выполнена коронарография.

У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ — у 211 (70 %) обследованных, из них 175 (83 %) перенесли 1 ИМ, 36 (17 %) — 2 и более ИМ. Стенокардия напряжения I функционального класса отмечалась у 48 (16 %) обследованных больных ИБС, II функционального класса — у 99 (33 %), III функционального класса — у 140 (46 %), IV функционального класса — 15 (5 %). У обследованных пациентов была произведена оценка традиционных факторов риска ИБС. Гипертоническая болезнь отмечалась у 294 (95 %) больных ИБС. На момент развития ИБС курили 204 человека (66 %). Отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 113 больных (38 %), ожирение — у 99 (33 %).

В группе сравнения курили 115 (59 %) человек, наследственность, отягощенная по ИБС, отмечалась у 76 (39 %) обследованных, гипертоническая болезнь — у 121 (62 %) человека, сахарный диабет — у 35 (18 %) обследованных, ожирение — у 57 (29 %) человек.

Молекулярно-генетическое обследование включало:

- 1) выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови;
- 2) идентификацию вариантов *ApaI*, *BsmI*, *FokI* и *TaqI* гена *VDR* методом полимеразной цепной реакции с рестрикционным анализом.

Для определения уровня витамина D забор крови проводился с апреля по октябрь утром натощак. Определение уровня витамина D в сыворотке крови осуществлялось при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Согласно большинству рекомендаций,

значения витамина D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нмоль/л, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне 50–75 нмоль/л расценивали как недостаточную обеспеченность; в то время как значения ниже 50 нмоль/л рассматривали как дефицит витамина D.

У больных ИБС был определен липидный спектр плазмы крови (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и коэффициент атерогенности (КА)). Измерение данных показателей производилось на аппарате UniCelD*С 800 (США) при помощи стандартного ферментативного метода.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Анализ различия частот в двух и более независимых группах проводился при помощи метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычислялось отношение шансов (OR). Для проверки однородности количественных признаков в различных группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Шеффе для множественных сравнений.

Результаты

Содержание витамина D было определено у 134 больных ИБС (98 мужчин и 19 женщин), выделенных методом случайной выборки из общей группы больных, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Средний возраст обследованных пациентов составил $61,70 \pm 1,20$ года. В группе сравнения уровень витамина D был определен у 108 человек сопоставимого возраста ($60,70 \pm 0,71$ лет), ($p > 0,05$).

Уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ($38,07 \pm 1,38$ нмоль/л и $53,74 \pm 2,21$ нмоль/л соответственно; $p = 0,001$). Дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения (81 % и 61 % соответственно; $p = 0,01$).

Достаточная обеспеченность витамином D (содержание витамина D в сыворотке крови равно или более 75 нмоль/л) чаще выявлялась у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС (13 (12 %) и 5 (3 %) соответственно; $p = 0,02$), более того, достаточный уровень витамина D ассоциируется со снижением риска ИБС ($OR = 0,31$ ($0,11 \div 0,90$), $p = 0,03$).

В данной работе был проведен сравнительный анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей (в долях от единицы) полиморфных вари-

антов гена *VDR* (*FokI*, (rs10735810); *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232)) у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС (табл. 1).

Встречаемость *bb* генотипа (rs1544410; *BsmI* полиморфизм) и *aa* генотипа (rs7975232; *ApaI* полиморфизм) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,02$, $p = 0,04$ соответственно, табл. 1). Встречаемость *F* и *f* аллелей и распределение *FF*, *Ff*, *ff* генотипов (rs10735810; *FokI* полиморфизм) гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения не различалась (табл. 1). Также не было выявлено различий в распределении *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и встречаемости *T* и *t* аллелей (rs731236; *TaqI* полиморфизм) в этих группах обследованных (табл. 1).

Содержание витамина D сыворотки крови у носителей *FF*, *Ff* и *ff* генотипов гена *VDR* (*FokI* полиморфизм, rs10735810) не различалось в группах больных ИБС и без ИБС ($p > 0,05$).

У носителей *TT*, *Tt* и *tt* генотипов (*TaqI* полиморфизм, rs731236) гена *VDR* содержание витамина D плазмы крови не различалось в группе больных ИБС ($p > 0,05$). У обследованных из группы сравнения уровень витамина D сыворотки крови был выше у носителей *TT* генотипа, чем у носителей *tt* генотипа (rs731236) гена *VDR* ($35,56 \pm 3,73$ нмоль/л и $12,83 \pm 5,76$ нмоль/л соответственно, $p = 0,02$).

Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) по сравнению с его уровнем у носителей *bb* генотипа гена *VDR* ($45,12 \pm 3,73$ нмоль/л и $34,16 \pm 1,95$ нмоль/л соответственно, $p = 0,008$). Не выявлено значимых различий уровня витамина D у обследованных из группы сравнения — носителей *BB*, *Bb* и *bb* генотипов гена *VDR* ($p > 0,05$).

Уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *AA* генотип (*ApaI* полиморфизм, rs7975232), был выше, чем у носителей *aa* генотипа гена *VDR* ($44,46 \pm 3,71$ нмоль/л и $36,37 \pm 2,20$ нмоль/л соответственно; $p = 0,04$). У носителей *AA*, *Aa*, *aa* генотипов гена *VDR* в группе сравнения уровни витамина D сыворотки крови не различались ($33,70 \pm 7,00$ нмоль/л, $31,36 \pm 4,17$ нмоль/л и $28,56 \pm 5,59$ нмоль/л соответственно; $p > 0,05$).

Больные ИБС были разделены на две подгруппы по характеру дебюта заболевания: в форме стенокардии или ИМ. *FF* генотип гена *VDR* (*FokI* полиморфизм, rs10735810) встречался у 30 (23 %) больных с дебютом ИБС с ИМ и у 56 (34 %) больных с дебютом ИБС со стенокардией. Таким образом, *FF* генотип выявлялся реже у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ ($p = 0,03$). Встречае-

мость аллелей *F* и *f* гена *VDR* в данных подгруппах не различалась ($p = 0,08$).

Распределение *TT*, *Tt* и *tt* генотипов (*TaqI* полиморфизм, rs731236) и *BB*, *Bb* и *bb* генотипов (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) гена *VDR* не различалось у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ и со стенокардией напряжения ($p > 0,05$).

AA генотип (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) гена *VDR* встречался чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии напряжения, чем при дебюте ИБС с ИМ (13 % и 6 % случаев соответственно; $p = 0,03$). Встречаемость *a* аллеля гена *VDR* у больных ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ была выше, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии (0,64 и 0,58 соответственно; $p = 0,02$).

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у больных ИБС — носителей *FF*, *Ff*, *ff* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипов (варианты *FokI* и *TaqI*) гена *VDR* не выявил значимых различий ($p > 0,05$).

Содержание ХС ЛПВП было выше у больных ИБС — носителей *BB* генотипа, чем у носителей *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) (рис. 1, $p = 0,03$). Вместе с тем уровень ХС ЛПВП у обследованных пациентов с *AA* генотипом гена *VDR* (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) был выше, чем у носителей *Aa* и *aa* генотипов данного гена ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно) (рис. 1). Другие показатели липидограммы не различались ($p > 0,05$) у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR*.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения. При этом дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, в то время как достаточная обеспеченность витамином D чаще обнаруживалась у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС со снижением риска ИБС, что подчеркивает связь дефицита витамина D с риском ИБС.

Дефицит витамина D особенно распространен в Северо-Западном регионе Российской Федерации в связи с недостаточной инсоляцией и представляет собой доказанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Хотя точный механизм того, как сниженный уровень витамина D влияет на ИБС, не был полностью определен, он может играть важную роль в эндотелиальной дисфункции из-за функциональной роли витамина D в клеточной пролиферации [5]. Пониженный уровень витамина D связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью

Таблица 1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена *VDR* у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения; *p* — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения

Table 1. Distribution of genotypes and occurrence of alleles of the *VDR* gene in patients with coronary heart disease and in the comparison group

Группы обследованных	Полиморфный вариант FokI (rs10735810)				
	генотипы			аллели	
	Ff	ff	FF	F	f
Больные ИБС (n = 301)	155 (51 %)	59 (20 %)	87 (29 %)	0,55	0,45
Группа сравнения (n = 196)	86 (44 %)	43 (22 %)	67 (34 %)	0,56	0,44
p			0,13	0,70	
	0,24				
	Полиморфный вариант TaqI (rs731236)				
	генотипы			аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Больные ИБС (n = 299)	113 (38 %)	147 (49 %)	39 (13 %)	0,62	0,38
Группа сравнения (n = 196)	75 (38 %)	105 (54 %)	16 (8 %)	0,65	0,35
p			0,06	0,42	
	0,23				
	Полиморфный вариант BsmI (rs1544410)				
	генотипы			аллели	
	BB	Bb	bb	B	b
Больные ИБС (n = 302)	39 (13 %)	120 (40 %)	143 (47 %)	0,33	0,67
Группа сравнения (n = 94)	25 (13 %)	97 (50 %)	72 (37 %)	0,38	0,62
p			0,02	0,09	
	0,06				
	Полиморфный вариант ApaI (rs7975232)				
	генотипы			аллели	
	AA	Aa	aa	A	a
Больные ИБС (n = 282)	29 (10,5 %)	165 (58,5 %)	88 (31,0 %)	0,4	0,6
Группа сравнения (n = 194)	27 (14,0 %)	115 (59,0 %)	52 (27,0 %)	0,44	0,56
p			0,04	0,12	
	0,35				

и смертностью в общей популяции и чаще встречается у пациентов с ИБС [5]. Таким образом, уровень витамина D плазмы крови является независимым предиктором атеросклеротического поражения коронарных артерий, что подтверждается результатами проведенного исследования [6].

Установлено, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* являются потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [13].

По результатам проведенного исследования, встречаемость *bb* и *aa* генотипов гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, в то время как носительство *BB* и *AA* генотипов гена *VDR* было связано с повышением уровня антиатерогенных ЛПВП и с более высокими показателями витамина D крови. Полученные результаты могут быть обусловлены тем, что полиморфные варианты *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* гена *VDR* локализируются в интроне между восьмым и девятым

экзонами гена *VDR*, в неравновесном сцеплении с регуляторным элементом с вариабельным числом поли(А) tandemных повторов в 3'нетранслируемой области гена, который в свою очередь оказывает влияние на стабильность мРНК и, как следствие, на экспрессию гена *VDR* [14].

Подобные результаты получены и другими исследователями. Так, при стратифицированном анализе полиморфных вариантов *BsmI* гена *VDR* по этническому признаку было выявлено повышение риска ИБС в европейской популяции у носителей *b* аллеля на 23 % по сравнению с носителями *B* аллеля. При этом у носителей *bb* и *Bb* генотипов риск ИБС был на 56 % и 20 % выше, чем у носителей *BB* генотипа [14].

Поскольку *VDR* играет важную роль в передаче сигналов витамина D, можно предположить, что *ApaI* полиморфизм гена *VDR* также может влиять на риск ИБС либо за счет изменения чувствительности рецептора к лигандам, либо за счет ген-генных взаимодействий или влияния окружающей среды на гены [13].

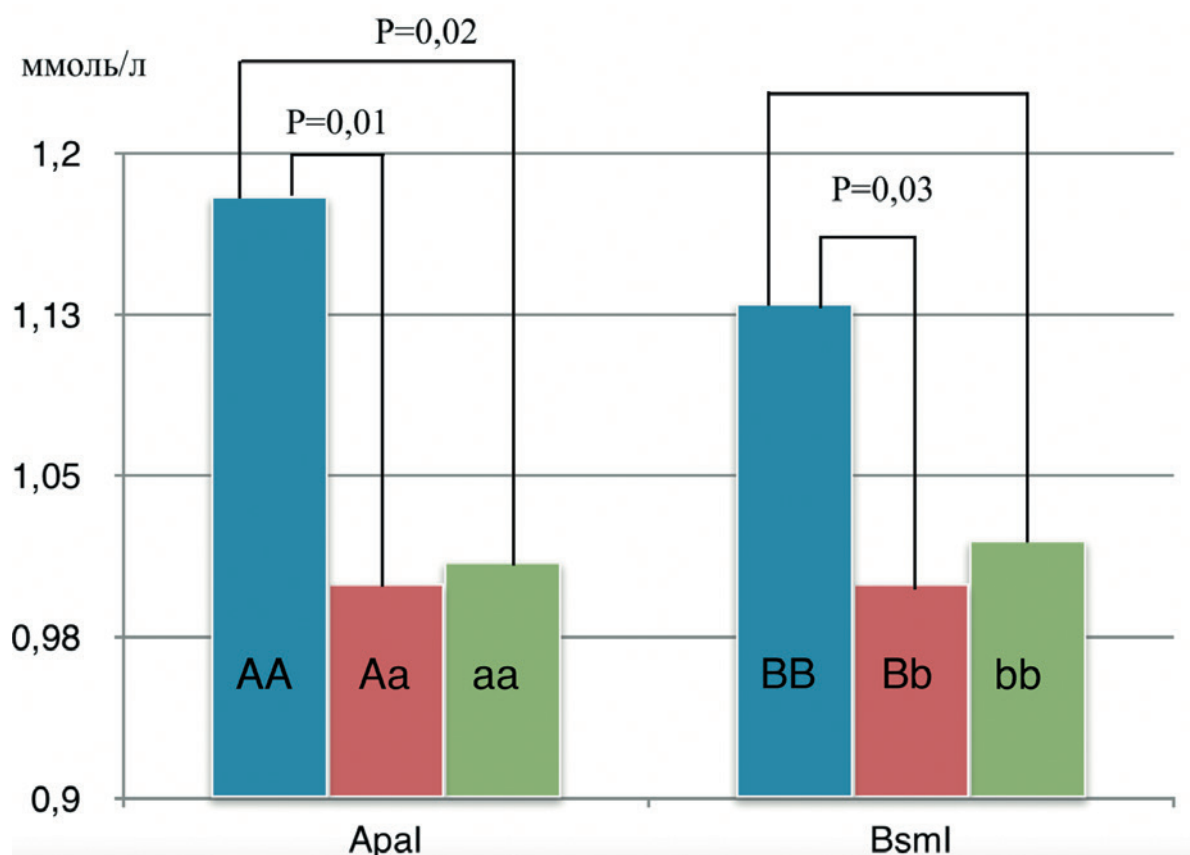


Рис. 1. Содержание ХС ЛПВП у больных ИБС в зависимости от генотипа гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*)

Figure 1. HDL cholesterol content in patients with coronary heart disease depending on the genotype of the *VDR* gene (*BsmI*, *ApaI*)

Выводы

Для больных ишемической болезнью сердца характерно наличие дефицита витамина D. Достаточная обеспеченность витамином D ассоциируется со снижением риска ИБС.

Наличие определенных полиморфных вариантов (*TaqI* (rs731236), *FokI* (rs10735810), *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410) полиморфизмы) гена *VDR* не ассоциируется с риском ишемической болезни сердца.

Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) и *AA* генотипом (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) гена *VDR*.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование/ Funding

Госзадание № АААА-А18-118070690073-2 «Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении: молекулярно-генетические предикторы развития, прогрессировали и подходы к лечению». /State task No. ААААА-А18-118070690073-2 “Cardiovascular diseases in obesity: molecular genetic predictors of development, progressed and treatment approaches”.

Список литературы / References

1. Ragino YuI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25–45 years. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):78–84. In Russian [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78–84.] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
2. Seferović JP, Milinković I, Tešić M, et al. The role of glycemia in acute heart failure patients. Clin Chem Lab Med. 2014; 52(10):1437–1446. DOI: 10.1515/cclm-2014-0239.
3. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(9):2261–2266. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301120.
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. 2017; 42(8):979–985. In Chinese. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
5. Sergeeva EG, Berkovich OA, Gorbach AV, et al. Vitamin D deficiency, immune inflammation and risk of cardiovascular disease. In: Translational medicine 2nd ed. Saint-Petersburg, Almazov National Medical Research Centre, 2015:416–422. In Russian [Сергеева Е.Г., Беркович О.А., Горбач А.В. и др. Дефицит витамина D, иммунное воспаление и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Трансляционная медицина. 2-е изд. СПб: Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 2015:416–422].
6. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. Int J Mol Sci. 2020; 21(18):6483. DOI: 10.3390/ijms21186483.
7. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. Bio-molecules. 2019; 9(11):649. DOI: 10.3390/biom9110649.
8. Karonova TL, Belyaeva OD, Bystrova AA, et al. Lipids profile in vitamin D in-sufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene. Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2019; 25(5):557–567. In Russian [Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Быстрова А.А. и др. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):557–567]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567.
9. Serpil E, Sade E, Özçalık E, et al. Association between Vitamin D Levels and Presence, Severity of Coronary Artery Disease. PP-095JACC. 2013; 62(18):Suppl Abstracts/POSTERS C119. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.362.
10. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. Osteoporosis and Bone Diseases. 2018; 21(3):15–20. In Russian [Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21(3):15–20]. DOI: 10.14341/osteol0038.
11. Zdrengeha 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.
12. Alizadeh S, Djafarian K, Alizadeh H, et al. 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(1-2):9–18. DOI: 10.1159/000455914.
13. 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.
14. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013; 88(7):720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
15. 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 (Baltimore). 2016; 95(21):e3467. DOI: 10.1097/MD.00000000000003467.

Информация об авторах:

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сер-

дечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ионова Жанна Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Пчелина Софья Николаевна, д.б.н., заведующий отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ду Цзинь, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Мирошникова Валентина Вадимовна, к.б.н., заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Боткина Арина Алексеевна, студент ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Драчева Ксения Владимировна, лаборант лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических технологий ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, заведующий лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Author information:

Olga A. Berkovich, PhD, professor of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, head of Ischemic Heart Disease Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Zhanna I. Ionova, assistant of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Sofya N. Pchelina, PhD, head of Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Jin Du, PhD student at the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Valentina V. Miroshnikova, PhD, head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Arina A. Botkina, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kseniya V. Dracheva, laboratory assistant of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Olga D. Belyaeva, PhD, professor of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, head of Arterial Hypertension Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific

and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.