



© CC Коллектив авторов, 2022
УДК [616.12-005.4 : 616.12-092] : 577.161.2
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51

О. Д. Беляева, Ц. Ду, Ж. И. Ионова*, Т. Л. Каронова, Е. В. Полуничева,
В. В. Мирошникова, К. В. Драчева, Т. Т. Хачикян, С. Н. Пчелина, О. В. Листопад,
О. А. Беркович

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

ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Поступила в редакцию 02.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Введение. Дефицит витамина D может быть независимым предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) и тяжести коронарного атеросклероза. Результаты исследований связи различных полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) с риском и тяжестью ИБС противоречивы, что обуславливает необходимость изучения генетических вариантов гена *VDR* и особенностей клинического течения ИБС в российской популяции.

Цель — определить распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* полиморфных вариантов гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ИБС с различной тяжестью поражения коронарных артерий, жителей Санкт-Петербурга.

Методы и материалы. В исследование включены 407 больных ИБС и 318 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 проводили иммуноферментным методом.

Результаты. У 82 % больных ИБС выявлен дефицит витамина D, содержание 25(ОН)D сыворотки крови было ниже у больных ИБС, перенесших два и более инфаркта миокарда (ИМ), чем у перенесших один ИМ ($p = 0,03$). Дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза ($p = 0,01$). Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена *VDR* (*BsmI*) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Заключение. Дефицит витамина D характерен для больных ИБС и ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза. Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*-полиморфизм), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. *TaqI*-полиморфизм гена *VDR* не ассоциирован с риском ИБС.

Ключевые слова: витамин D, ишемическая болезнь сердца, дефицит витамина D, ген рецептора витамина D

Для цитирования: Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И., Каронова Т. Л., Полуничева Е. В., Мирошникова В. В., Драчева К. В., Хачикян Т. Т., Пчелина С. Н., Листопад О. В., Беркович О. А. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(2):41 – 51. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51.

* 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 D. Belyaeva, J. Du, Zhanna I. Ionova*, Tatyana L. Karonova, Ekaterina V. Polunicheva, Valentina V. Miroshnikova, Kseniia V. Dracheva, Tatevik T. Khachikyan, Sofiya N. Pchelina, Olga V. Listopad, Olga A. Berkovich

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE SEVERITY OF CORONARY ARTERY DEFEAT IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE AND THE LEVEL OF VITAMIN D SUFFICIENCY

Received 02.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

Introduction. Vitamin D deficiency may be an independent predictor of coronary heart disease (CHD) and the severity of coronary atherosclerosis. The results of studies of the association of various polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) gene with the risk and severity of CHD are contradictory, which necessitates the study of genetic variants of the VDR gene and the characteristics of the clinical course of CHD in the Russian population.

The **objective** was to determine the distribution of genotypes of *TaqI*, *BsmI* and *Apal* of polymorphic variants of the VDR gene and the level of vitamin D sufficiency in CHD patients with varying severity of CHD, residents of St. Petersburg.

Methods and materials. The study included 407 CHD patients and 318 patients without clinical signs of CHD of comparable age ($p > 0.05$). All CHD patients underwent coronary angiography. Typing of the VDR gene variants was performed 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. Vitamin D deficiency was detected in 82 % of CHD patients, the content of 25(OH)D in blood serum was lower in CHD patients who had 2 or more myocardial infarctions (MI) than in those who had one MI ($p = 0.03$). Vitamin D deficiency is associated with a 3.6-fold increased risk of multivessel disease ($p = 0.01$). The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*Apal*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Conclusion. Vitamin D deficiency is typical for CHD patients and is associated with the severity of coronary atherosclerosis. The presence of *aa* genotype and *a* allele (*Apal* polymorphism), *bb* genotype and *b* allele of the VDR gene (*BsmI* polymorphism) is associated with an increased risk of CHD and the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries. *TaqI* polymorphism of the VDR gene is not associated with the risk of CHD.

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

For citation: Belyaeva O. D., Du J., Ionova Zh. I., Karonova T. L., Polunicheva E. V., Miroshnikova V. V., Dracheva K. V., Khachikyan T. T., Pchelina S. N., Listopad O. V., Berkovich O. A. The severity of coronary artery defeat in coronary heart disease patients with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):41–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из ведущих заболеваний, несмотря на все профилактические меры [1]. Хотя роль традиционных факторов риска ИБС хорошо известна, доказано, что они не могут в полной мере объяснить развитие этого заболевания, что обуславливает непрерывный поиск новых факторов риска для оптимизации стратегии профилактики ИБС [2, 3]. Высказывается предположение о том, что дефицит витамина D может быть независимым предиктором ИБС [4, 5], а также тяжести ИБС, включая степень выраженности стеноза, количество пораженных сосудов и степень коронарной кальцификации [6, 7]. Более того, у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, более низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) был связан с более чем 3-кратным увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых событий [8].

Т. Л. Каронова и др. [9] в 2019 г. 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.

25(OH)D представляет собой промежуточную неактивную форму витамина D и отражает обеспеченность организма данным нутриентом [10]. Кальцитриол является активным гормоном, который связывается со специфическим ядерным рецептором витамина D (VDR). VDR представлен в сердце и сосудах и оказывает влияние на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов.

Одной из возможных причин изменения функции белка VDR могут быть различные варианты гена VDR [11]. Клонирование комплементарной ДНК гена VDR было выполнено А. R. Baker et al. в 1988 г. [12], а структура гена VDR была определена и описана К. Miyamoto et al. в 1997 г. Ген VDR располагается на коротком плече 12q-хромосомы и состоит из 11 экзонов, длина которых вместе с

промежуточными интронами составляет примерно 75 kb, при этом восемь экзонов (экзоны 2–9) кодируют структурную часть продукта гена *VDR* [13]. Белковый продукт содержит 427 аминокислот. В настоящее время описано более 470 однонуклеотидных замен в гене *VDR*, которые могут быть связаны с риском и тяжестью ИБС.

Установлено, что варианты гена *VDR* *ApaI* (rs797532) и *BsmI* (rs1544410) локализируются в интроне между 7-м и 8-м экзонами гена *VDR* и представляют собой однонуклеотидные замены А на С и С на А соответственно, которые в литературе чаще обозначаются как А на а (А на С) и b на B (С на А). Предполагается, что эти варианты гена могут оказывать влияние на стабильность мРНК и, как следствие, на уровень экспрессии гена *VDR*. Полиморфный вариант *TaqI* (rs731236), заключающийся в замене нуклеотида А на G (чаще обозначается как T (A) или t (G)), располагается в 9-м экзоне гена *VDR* [11, 13, 14].

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС противоречивы [15, 16]. Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*-, *ApaI*- и *BsmI*-вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [17], что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

Таким образом, изучение ассоциации вариантов гена *VDR* с особенностями клинического течения ИБС в России актуальны.

В связи с этим, **целью** исследования является определение распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ишемической болезнью сердца с различной тяжестью поражения коронарных артерий, жителей Санкт-Петербурга.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Настоящая работа выполнена на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии им. Г. Ф. Ланга и лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В исследование были включены 407 больных в возрасте от 33 до 80 лет ((61,3±0,6) года) с диагнозом «ИБС» (347 мужчин и 60 женщин), подтвержденным результатами коронароангиографии. Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние два 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 (ди-

абетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Группу сравнения составили 318 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ((60,7±0,7) года) ($p>0,05$).

При оценке традиционных факторов риска ИБС было получено следующее: гипертоническая болезнь отмечалась у 387 (95 %) больных ИБС, на момент развития ИБС курили 269 (66 %) человек, отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 155 (38 %) больных. У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) – у 289 (71 %) обследованных, из них 237 (82 %) перенесли один ИМ, 52 (18 %) – два и более ИМ.

В группе сравнения курили 188 (59 %) человек, наследственность, отягощенная по ИБС, отмечалась у 124 (39 %) обследованных, гипертоническая болезнь – у 197 (62 %) человек, сахарный диабет – у 57 (18 %) обследованных, ожирение – у 92 (29 %) человек.

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови выполняли с использованием набора «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол». Типирование вариантов гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0.2 мМ. В табл. 1 приведены последовательности праймеров, использованные в данной работе, условия рестрикции и принцип идентификации вариантов гена *VDR*. Праймеры были синтезированы в «ДНК-синтез» (Москва, Россия), рестриктазы – производства «СибЭнзим» (г. Новосибирск, Россия). После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 8 %-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете.

Для определения уровня 25(OH)D забор крови проводили с апреля по октябрь утром натощак, анализ проводили при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (*Immunodiagnostic Systems Ltd*, Великобритания). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г., пересмотр 2021 г.), значения 25(OH)D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нмоль/л, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне от 50 до 75 нмоль/л расценивали как недостаточную обеспеченность; значения ниже 50 нмоль/л рассматривали как дефицит витамина D [18].

Статистический анализ проводили 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

Таблица 1

Методика идентификации полиморфных вариантов гена VDR

Table 1

Method of identification of polymorphic variants of the VDR gene

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный). Температура отжига. Длина фрагментов	Длина фрагмента амплификации. Длины фрагментов рестрикции
rs1544410 BsmI (PctI)	C(b)>A/G/T(B)	GAACCATCTCTCAGGCTCCA GCGGGGAGTATGAAGGACAA 62 °C	352 п. н. Вариант С: 110 + 242, Вариант А/Г/Т: 352
rs7975232 ApaI	C(a)>A(A)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG TGAGGGATGGACAGAGCATG 59 °C	347 п. н. Вариант С: 123 + 224, Вариант А: 347
rs731236 TaqI	A(T)>G(t)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG GACAGAGCATGGACAGGGAG 57,5 °C	338 п. н. Вариант А: 338, Вариант G: 41 + 297

проводили при помощи метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычисляли отношение шансов (OR). Для проверки однородности количественных признаков в различных группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Шеффе для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе было проанализировано распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI*-(rs731236), *BsmI*-(rs1544410), *ApaI*-(rs7975232) вариантов гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС (табл. 2).

При анализе вариантов *TaqI*-(rs731236) не выявлено различий в распределении *TT*-, *Tt*-, и *tt*-генотипов и встречаемости *T*- и *t*-аллелей гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2).

Распределение генотипов вариантов *BsmI* и *ApaI* гена *VDR* статистически значимо отличалось между группой пациентов с ИБС и группой сравнения ($p = 0,011$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Встречаемость аллеля *b* и генотипа *bb* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС ($p = 0,002$ и $p = 0,002$ соответственно, табл. 2). При этом наличие *bb*-генотипа гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) ассоциируется с повышением риска ИБС в 1,33 раза (OR = 1,33(1,10÷1,61)), наличие *b*-аллеля — в 1,13 раза (OR = 1,13(1,04÷1,24)).

Генотип *aa* и аллель *a* гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм (rs7975232)) чаще встречались у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно, табл. 2), при этом наличие генотипа *aa* и аллеля *a* гена *VDR* ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,77 раза (OR = 1,77(1,345÷2,333)), наличие аллеля *a* — в 1,22 раза (OR = 1,22(1,107÷1,353)).

Данные коронарографии были проанализированы у 320 больных ИБС, которым выполнено генотипирование по гену *VDR*. При этом однососудистое поражение коронарных артерий наблюдалось у 76 (24 %) больных, а двухсосудистое и многососудистое — у 244 (76 %) больных. Распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* гена *VDR* (*TaqI*-вариант, rs731236) не отличалось у пациентов с различным количеством пораженных сосудов ($p > 0,05$). *bb*-генотип гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм, rs1544410) выявлялся чаще у больных ИБС с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий, по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов с однососудистым поражением (у 48 и у 34 % человек соответственно; $p = 0,01$, OR = 1,77(1,03÷3,05), рис. 1).

У обследованных больных ИБС с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий чаще встречался генотип *aa* гена *VDR* (*ApaI*-вариант), чем у обследованных пациентов с однососудистым поражением (34 и 25 % человек соответственно; $p = 0,008$, OR = 0,35(0,16÷0,80) (рисунок).

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови было определено у 162 больных ИБС (126 мужчин и 36 женщин), выделенных методом случайной выборки из общей группы больных, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Средний возраст обследованных пациентов составил (61,7±1,2) года. В группе сравнения уровень витамина D был определен у 173 человек сопоставимого возраста ((60,0±0,6) года) ($p > 0,05$).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ((36,96±1,30) и (51,70±1,72) нмоль/л соответственно; $p = 0,001$). Дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения (82 и 57 % соответственно; $p = 0,001$). Недостаточная обеспеченность витамином D встречалась с одинаковой частотой в группе сравнения и в группе больных ИБС (18 и 14 % соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 2

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения

Table 2

Distribution of genotypes and occurrence of alleles of the vitamin D receptor gene in coronary heart disease patients and in the comparison group

Группа обследованных	Полиморфный вариант <i>TaqI</i> (rs731236)				
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Больные ИБС (n = 407)	153 (38)	179 (44)	75 (18)	0,60	0,40
Группа сравнения (n = 318)	109 (34)	157 (49)	52 (17)	0,59	0,41
Достоверность различий	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Полиморфный вариант <i>BsmI</i> (rs1544410)					
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные ИБС (n = 404)	68 (17)	158 (39)	178 (44)	0,36	0,64
Группа сравнения (n = 317)	66 (21)	146 (46)	105 (33)	0,44	0,56
Достоверность различий	p = 0,48	p = 0,83	p = 0,002	p = 0,002	
	p = 0,011				
Полиморфный вариант <i>ApaI</i> (rs7975232)					
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные ИБС (n = 400)	59 (15)	214 (53,5)	127 (31,5)	0,42	0,58
Группа сравнения (n = 318)	71 (22)	190 (60)	57 (18)	0,52	0,48
Достоверность различий	p = 0,006	p = 0,055	p = 0,0001	p = 0,0001	
	p = 0,0001				

Примечание: p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения.

Нормальный уровень обеспеченности витамином D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС (15 и 4 % соответственно; $p = 0,0002$). При проведении статистического анализа было установлено, что нормальный уровень 25(OH)D ассоциируется со снижением риска ИБС ($OR = 0,22 (0,09 \div 0,54)$, $p = 0,001$).

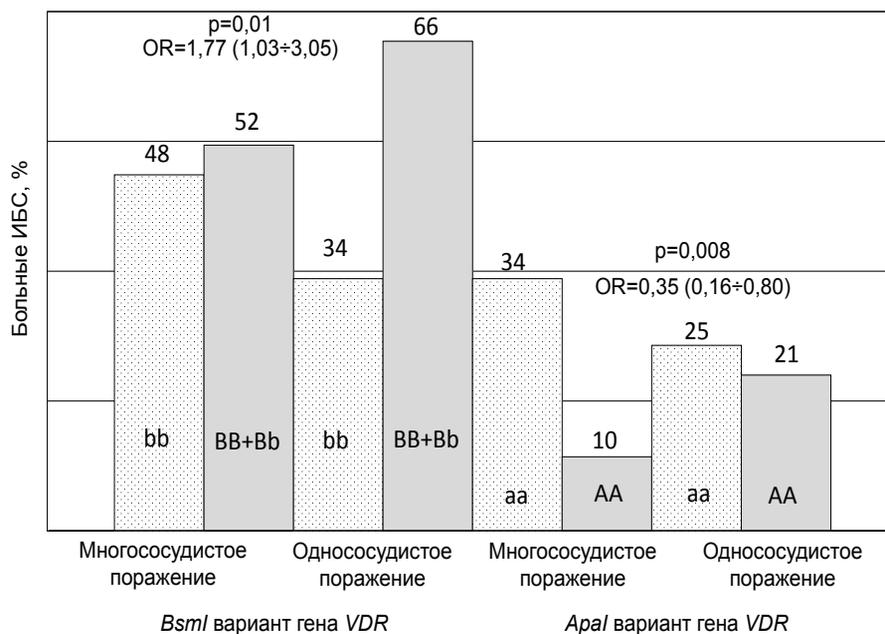
Содержание 25(OH)D сыворотки крови было ниже у больных ИБС, перенесших два и более ИМ, чем у перенесших один ИМ ($(28,94 \pm 2,96)$ и $(36,95 \pm 2,01)$ нмоль/л соответственно; $p = 0,03$).

У 134 больных ИБС, которым была проведена коронароангиография, определен уровень 25(OH)D крови. Дефицит витамина D выявлен у 100 больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий, из которых однососудистое поражение отмечалось у 23 (24 %) человек, двухсосудистое и многососудистое поражение – у 77 (76 %) человек. Недостаточная обеспеченность витамином D отмечалась у 15 (50 %) обследованных с однососудистым поражением коронарных артерий и у 15 (50 %) человек с двумя и более пора-

женными сосудами, нормальный уровень обеспеченности – только у 3 (75 %) больных ИБС с одним пораженным сосудом и у 1 (25 %) обследованного с многососудистым поражением коронарных артерий. Таким образом, дефицит витамина D характерен для больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, более того, дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза ($p = 0,01$; $OR = 3,62(1,59 \div 8,22)$).

В данной работе был проведен сравнительный анализ уровня 25(OH)D у больных ИБС и обследованных из группы сравнения, имеющих различные варианты гена *VDR*.

У больных ИБС, имеющих *TT*-, *Tt*- и *tt*-генотипы (*TaqI*-полиморфизм (rs731236) гена *VDR*) содержание 25(OH)D в сыворотке крови не различалось ($(36,44 \pm 1,86)$, $(37,77 \pm 2,05)$ и $(37,26 \pm 4,24)$ нмоль/л соответственно; $p > 0,05$). У обследованных из группы сравнения уровень 25(OH)D был выше у носителей *TT*-генотипа, по сравнению с его уровнем у носителей *Tt*-генотипа ($(58,01 \pm 3,13)$ и $(48,53 \pm 2,58)$ нмоль/л соответственно; $p = 0,02$).



Распределение генотипов гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*-вариант) у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий: p – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий

Distribution of genotypes of the *VDR* gene (*BsmI*, *ApaI*-variant) in coronary heart disease patients with single – vessel and multi-vessel coronary artery defeat: p – confidence level of probability of the Fisher's exact test when checking the uniformity of genotype distribution and alleles occurrence at comparing a group of coronary heart disease patients with single-vessel and multi-vessel coronary artery defeat

У больных ИБС, имеющих *bb*-генотип (*BsmI*-полиморфизм (*rs1544410*)) гена *VDR* уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже, чем у больных ИБС с генотипом *BB* ($33,89\pm 1,92$) и ($42,54\pm 3,64$) нмоль/л соответственно; $p=0,04$).

Уровень 25(ОН)D у больных ИБС, имеющих *BB*- и *Bb*-генотипы ($42,54\pm 3,64$) и ($39,01\pm 2,00$) нмоль/л соответственно; $p>0,05$) и *Bb*- и *bb*-генотипы ($39,01\pm 2,00$) и ($33,89\pm 1,92$) нмоль/л соответственно; $p=0,07$), не различался. У обследованных из группы сравнения, имеющих *BB*-, *Bb*- и *bb*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался ($60,83\pm 4,77$), ($50,32\pm 2,91$) и ($52,01\pm 2,78$) нмоль/л соответственно; $p>0,05$).

У больных ИБС с *AA*-генотипом гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм, *rs7875232*) содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, было выше, чем у больных ИБС с *Aa*- и *aa*-генотипами данного гена ($45,66\pm 4,31$), ($36,03\pm 1,94$) и ($35,52\pm 2,05$) нмоль/л соответственно; $p=0,04$). У обследованных из группы сравнения, имеющих *AA*-, *Aa*- и *aa*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался ($56,05\pm 4,23$), ($51,17\pm 2,59$) и ($57,02\pm 4,28$) нмоль/л соответственно; $p>0,05$).

В проведенном нами исследовании была оценена тяжесть поражения коронарных артерий у больных ИБС, имеющих различную степень обеспеченности витамином D и различные варианты гена *VDR*.

Нами было установлено, что уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения, и минимальной концентрация 25(ОН)D была у больных, перенесших несколько ИМ, и у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Дефицит витамина D был выявлен у 82 % больных ИБС. Достаточный уровень обеспеченности витамином D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения. При проведении статистического анализа нами было установлено, что нормальный уровень 25(ОН)D ассоциируется со снижением риска ИБС. Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами, полученными в работах других исследователей [19 – 21].

Нами установлено, что дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза. Эти результаты подтверждаются и данными исследования, проведенного М. El. Mokadem et al. в 2021 г. [6], доказавших связь дефицита витамина D с многососудистым поражением коронарного русла, со степенью стеноза и кальциноза коронарных артерий. Однако результаты исследований связи дефицита витамина D с кальцификацией коронарных артерий противоречивы. Так, Н. Sajjadih et al. в 2020 г. [22] не выявили связь между уровнем 25(ОН)D и кальцификацией коронарных артерий.

В последние годы накоплено достаточно большое количество данных, свидетельствующих о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23, 24].

Связь низкого уровня 25(OH)D в крови с риском развития ССЗ была обнаружена еще в 1975 г. в Фраммингемском исследовании (Framingham Offspring) [25]. 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 недостатком витамина D [26].

Более того, T. J. Wang et al. [27] еще в 2008 г. установили, что пациенты с низким уровнем 25(OH)D крови имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с достаточной обеспеченностью витамином D.

Доказано, что дефицит витамина D связан с факторами риска ИБС, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет [21, 23].

Таким образом, дефицит витамина D может способствовать развитию ИБС через его связь с факторами риска, но также может рассматриваться и прямое воздействие витамина D на сердечно-сосудистую систему [28].

Так, в обзоре V. Milazzo et al. [29] дается четкое обоснование связи между дефицитом витамина D и инфарктом миокарда (ИМ): во-первых, VDR были обнаружены в миокарде, а также в сосудистых клетках; во-вторых, эпидемиологические исследования показали, что частота ИБС, сахарного диабета, артериальной гипертензии и дефицит D увеличиваются пропорционально удалению от экватора, сердечная смерть и распространенность дефицита витамина D являются самыми высокими во время периодов пониженного воздействия солнечного света (например, зимой); в-третьих, новые данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D играет роль в развитии различных факторов риска ИБС, в частности, артериальной гипертензии, метаболического синдрома и сахарного диабета.

Установлено, что витамин D может подавлять факторы иммунного воспаления, в частности, провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1, -6, -8 и фактора некроза опухоли-альфа через систему ядерного фактора-кВ (NF-кВ) [30]. Помимо своего противовоспалительного действия, витамин D ингибирует процессы, ответственные за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, такие как трансформация макрофагов в пенные клетки и неоваскуляризация путем ингибирования фактора роста эндотелия сосудов. Витамин D оказывает антитромботическое действие, ингибируя адгезию тромбоцитов и увеличивая выработку тромбомодулина. Принимая во внимание его кардиопротекторный потенциал, дефицит витамина D мож-

но рассматривать как модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Известно, что однонуклеотидные варианты гена *VDR* могут являться потенциальным фактором риска ИБС на фоне дефицита витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [31]. В данной работе были проанализированы три наиболее изучаемых однонуклеотидных варианта гена рецептора витамина D – *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*.

Распределения генотипов, изученных в данной работе вариантов, гена *VDR* соответствовали распределению Hardy – Weinberg, за исключением распределения генотипов *ApaI* полиморфизма гена *VDR*, и соответствовали встречаемости аллелей и распределению генотипов в европейской популяции [17]. Согласно данным базы данных «ruSeq» (<http://ruseq.ru/>), полученным при секвенировании экзотов жителей России, известны частоты вариантов *ApaI* и *TaqI* гена *VDR* в российской популяции: для варианта *A* (*ApaI*) – 0,49, для варианта *T* (*TaqI*) – 0,65, что сопоставимо с полученными в настоящем исследовании данными.

Полиморфизм *TaqI* является одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR*. В исследовании M. Fronczek et al. [15], проведенном в 2021 г., не наблюдалось различий распределения генотипов *TT*, *Tt* и *tt* гена *VDR* (*TaqI*-полиморфизм, rs731236) у больных ИБС и в контрольной группе, что соответствует и результатам, полученным в нашем исследовании. Вместе с тем имеются работы, в которых установлено, что генотип *tt* гена *VDR* (*TaqI*-полиморфизм) ассоциирован с ИБС и с 3,33-кратным увеличением риска развития ИМ с подъемом сегмента ST [32].

Встречаемость аллеля *b* и генотипа *bb* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, при этом наличие *bb*-генотипа гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) ассоциируется с повышением риска ИБС в 1,62 раза. При анализе полиморфных вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции было установлено повышение риска ИБС на 23 % у носителей *b*-аллеля, по сравнению с носителями *B*-аллеля гена *VDR*. При этом у носителей *bb*- и *Bb*-генотипов риск ИБС был на 56 и 20 % выше, чем у носителей *BB*-генотипа [33].

В нашей работе генотип *aa* и аллель *a* гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм (rs7975232)) чаще встречались у больных ИБС, чем в группе сравнения, при этом наличие генотипа *aa* и аллеля *a* гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС в 1,77 раза, наличие аллеля *a* – в 1,22 раза (OR = 1,22(1,107÷1,353)). Это согласуется с результатами метаанализа, проведенного S. Tabaei et al. (2021). При анализе исследований, включавшем в себя 20 398 случаев и 9371 контроля, было установлено, что наличие

определенных генотипов *ApaI* связано с повышенным риском ИБС [17].

По данным, полученным нами, у больных ИБС, имеющих *TT*-, *Tt*- и *tt*-генотипы (*rs731236*) гена *VDR*, содержание 25(OH)D в сыворотке крови не различалось, но в группе сравнения уровень 25(OH)D был выше у носителей *TT*-генотипа, чем носителей *Tt*-генотипа данного гена. У больных ИБС с *AA*-генотипом гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм, *rs7875232*) содержание 25(OH)D в сыворотке крови было выше, чем у больных ИБС с *Aa*- и *aa*-генотипами данного гена. У обследованных из группы сравнения, имеющих *AA*-, *Aa*- и *aa*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(OH)D не различался. У больных ИБС, имеющих *bb*-генотип (*BsmI*-полиморфизм (*rs1544410*)) гена *VDR*, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была ниже, чем у больных ИБС с генотипом *BB*. У обследованных из группы сравнения, имеющих *BB*-, *Bb*- и *bb*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(OH)D не различался. Работ, посвященных изучению различных полиморфных вариантов гена *VDR* на фоне различного уровня обеспеченности витамином D, немного, и данные их противоречивы. Так, S. Giovinazzo et al. [34] не выявили различий в уровне 25(OH)D у носителей *TaqI*-, *BsmI*-, *ApaI*-полиморфизмов гена *VDR* [34]. G. Tuncel et al. [35], E. Puncseviciene et al. [36] также не обнаружили различий в содержании 25(OH)D у пациентов с различными полиморфными вариантами гена *VDR*, за исключением *FokI*- (*rs2228570*) полиморфизма. Вместе с тем в ряде работ было установлено, что генотипы *TT* (*BsmI*) и *AA* (*ApaI*) ассоциированы с низким уровнем обеспеченности витамином D [37].

Хотя наши результаты не выявили четкой связи между уровнем обеспеченности витамином D и вариантами гена *VDR*, они показали, что дефицит витамина D и носительство отдельных вариантов гена *VDR* могут рассматриваться как дополнительные факторы риска ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина D характерен для больных ИБС и ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза. Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*-полиморфизм), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования, Государственного задания № АААА-А18-118070690073-2 «Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении: молекулярно-генетические предикторы развития, прогрессируют и подходы к лечению».

Financing

The study was carried out within the framework of state budget funding, State Task № АААА-118070690073-2 «Cardiovascular

diseases in obesity: molecular genetic predictors of development, progressed and treatment approaches».

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. Marx N. Koronare Herzkrankheit [Coronary heart disease] // Dtsch Med Wochenschr. – 2021. – Vol. 146, № 16. – P. 1021. Doi: 10.1055/a-1220-8144.
2. Pencina M. J., Navar A. M., Wojdyla D. et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 13. – P. 1603–1611. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855. PMID: 30586759; PMCID: PMC6433489.
3. Houston M., Minich D., Sinatra S. T. et al. Recent Science and Clinical Application of Nutrition to Coronary Heart Disease // J. Am. Coll. Nutr. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 169–187. Doi: 10.1080/07315724.2017.1381053. PMID: 29313752.
4. 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. – P. 634e42. Doi: https://doi.org/10.1111/eci.12281.
5. Dziedzic E. A., Wiktor Smyk W., Sowin'ska I. et al. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // Biology. – 2021. – № 10. – P. 1139. Doi: https://doi.org/10.3390/biology10111139.
6. El. Mokadem M., Boshra H., Abd E. L. et al. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography // Clin. Investig. Arterioscler. – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 282–288. Doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.008. PMID: 33906751.
7. Dziedzic E. A., Gąsior J. S., Pawłowski M. et al. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes // Journal of Diabetes Research. – 2017. Article ID 3929075. – P. 11. Doi: 10.1155/2017/3929075.
8. Verdoia M., Nardin M., Rolla R. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // Eur. J. Intern. Med. – 2021. – № 83. – P. 62–67. Doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.016. PMID: 32830035.
9. Каронова Т. Л., Беляева О. Д., Быстрова А. А. и др. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR* и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 557–567. 10. Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R. Vitamin D status and cardiovascular outcome // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol. 42, № 11. – P. 1285–1290. Doi: 10.1007/s40618-019-01057-y. PMID: 31172459.

11. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004. – № 338. – P. 143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
12. Baker A. R., McDonnell D. P., Hughes M. et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1988. 2 № 85. – P. 3294–3298.
13. Miyamoto K., Kesterson R. A., Yamamoto H. et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – № 11. – P. 1165–1179. Doi: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9951>.
14. Kosik K., Szepecht D., Al-Saad S. et al. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications // *Scientific Reports*. – 2020. – № 10. – P. 21098. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78125-4>.
15. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T. et al. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease // *Disease Markers*. – 2021. – Article ID 8832478. – P. 9. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>.
16. Liu B., Yang Q., Zhao L. et al. 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.
17. 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. PMID: 33590380.
18. Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации. 2016. Пересмотр от 2021 г. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf от 15.04.2022 г.
19. Lee J. H., Gadi R., Spertus J. A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – № 107. – P. 1636e8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.048>.
20. De Metrio M., Milazzo V., Rubino M. et al. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 19. Doi: 10.1097/MD.0000000000000857.
21. Dziedzic E. A., Smyk W., Sowińska I. et al. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1139. Doi: 10.3390/biology10111139. PMID: 34827132; PMCID: PMC8614730.
22. Sajjadih H., Sajjadih A., Koopaei Z. K. et al. Correlation between vitamin D level and coronary artery calcification // *J. Res. Med. Sci.* – 2020. – № 25. – P. 51. Doi: 10.4103/jrms.JRMS_1080_18. PMID: 32765621; PMCID: PMC7377123.
23. Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии // *Рос. кардиолог. журн.* – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602.
24. Sergeeva E. G., Ionova Z. I. Association of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Dyslipidemia in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Bioinformatics and Diabetes*. – 2020. – Vol. 1, № 4. – P. 12–19.
25. 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: <https://doi.org/10.1016/009>.
26. 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: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>.
27. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. – 2008. – № 117. – P. 503–511.
28. Gouni-Berthold I., Berthold H. K. Vitamin D and Vascular Disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 250–268. Doi: 10.2174/1570161118666200317151955. PMID: 32183681.
29. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N. et al. Vitamin D and AMI // *World J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 26, № 9 (1). – P. 14–20.
30. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N. et al. Vitamin D and cardiovascular health // *Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 2946–2957. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. PMID: 33397599; PMCID: PMC7770490.
31. 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. – P. 6224–6229.
32. Rajević D., Peršić V., Markova-Car E. et al. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – № 21. – P. 188.
33. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – № 88. – P. 720–755.
34. Giovino S., Vicchio T. M., Certo R. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine*. – 2017. – № 55. – P. 599–606. Doi: 10.1007/s12020-016-0942-5.
35. Tuncel G., Temel S. G., Ergoren M. C. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots // *Molecular Biology Reports*. – 2019. – № 46. – P. 3349–3355. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04796-6>.
36. Puncveciene E., Gaizevska J., Sabaliauskaite R. et al. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population // *Medicina*. – 2021. – № 57. – P. 346. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57040346>.
37. Dutra L. V., Affonso-Kaufman F. A., Cafeo F. R. et al. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – № 20. – P. 3. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>.

REFERENCES

- Marx N. Koronare Herzkrankheit [Coronary heart disease] // *Dtsch Med Wochenschr.* 2021;146(16):1021. Doi: 10.1055/a-1220-8144.
- Pencina M. J., Navar A. M., Wojdyla D., Sanchez R.J., Khan I., Ellassal J., D'Agostino R.B. Sr, Peterson E.D., Sniderman A.D. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease // *Circulation*. 2019;139(13):1603–1611. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855. PMID: 30586759; PMCID: PMC6433489.
- Houston M., Minich D., Sinatra S. T., Kahn J. K., Guarneri M. Recent Science and Clinical Application of Nutrition to Coronary Heart Disease // *J Am Coll Nutr.* 2018;37(3):169–187. Doi: 10.1080/07315724.2017.1381053. PMID: 29313752.
- Verdoia M., Schaffer A., Sartori C., Barbieri L., Cassetti E., Marino P., Galasso G., De Luca G. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* 2014;(44):634e42. Doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12281>.
- Dziedzic E.A., Wiktor Smyk W., Sowińska I., Dabrowski M., Jankowski P. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology*. 2021;(10):1139. Doi: <https://doi.org/10.3390/biology10111139>.
- El Mokadem M., Boshra H., Abd E., Hady Y., Abd E., Hameed A. S. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography // *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(6):282–288. Doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.008. PMID: 33906751.

7. Dziedzic E. A., Gąsior J. S., Pawłowski M., Dąbrowski M. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes // *Journal of Diabetes Research*. 2017. Article ID 3929075:11. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/3929075>.
8. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Negro F., Gioscia R., Afifeh A. M. S., Viglione F., Suryapranata H., Marcolongo M., De Luca G. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // *Eur J Intern Med*. 2021;(83):62–67. Doi: [10.1016/j.ejim.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.016). PMID: 32830035.
9. Karonova T. L., Belyaeva O. D., Bystrova A. A. BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms of the VDR gene and blood lipid profiles in women of late reproductive age // *Arterial hypertension*. 2019;25(5):557–567. (In Russ.).
10. Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R. Vitamin D status and cardiovascular outcome // *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1285–1290. Doi: [10.1007/s40618-019-01057-y](https://doi.org/10.1007/s40618-019-01057-y). PMID: 31172459.
11. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J., Pols H. A. P., Van Leeuwen J. P. T. M. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. 2004;(338):143–156. Doi: [10.1016/j.gene.2004.05.014](https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014).
12. Baker A. R., McDonnell D. P., Hughes M., Crisp T. M., Mangelsdorf D. J., Haussler M. R., Pike J. W., Shine J., O'Malley B. W. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988;(85):3294–3298.
13. Miyamoto K., Kesterson R. A., Yamamoto H., Taketani Y., Nishiwaki E., Tatsumi S., Inoue Y., Morita K., Takeda E., Pike J. W. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter // *Mol. Endocrinol*. 1997;(11):1165–1179. Doi: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9951>.
14. Kosik K., Szepecht D., Al-Saad S., Karbowski L. M., Kurzawińska G., Szymankiewicz M., Drews K., Wolski H., Seremak-Mrozikiewicz A. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications // *Scientific Reports*. 2020;(10):21098. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78125-4>.
15. 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. Article ID 8832478:9. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>.
16. 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](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02640-3). PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.
17. 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;59(4):813–836. Doi: [10.1007/s10528-021-10038-x](https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x). PMID: 33590380.
18. Vitamin D deficiency in adults: Clinical guidelines. 2016. Revised 2021. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf 15.04.2022.
19. Lee J. H., Gadi R., Spertus J. A., Tang F., O'Keefe J. H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 2011;(107):1636e8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.048>.
20. De Metrio M., Milazzo V., Rubino M., Cabiati A., Moltrasio M., Marana I., Campodonico J., Cosentino N., Veglia F., Bonomi A., Camera M., Tremoli E., Marenzi G. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study // *Medicine*. 2015;94(19). Doi: [10.1097/MD.0000000000000857](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000857).
21. Dziedzic E. A., Smyk W., Sowińska I., Dąbrowski M., Janowski P. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology (Basel)*. 2021;10(11):1139. Doi: [10.3390/biology10111139](https://doi.org/10.3390/biology10111139). PMID: 34827132; PMCID: PMC8614730.
22. Sajjadieh H., Sajjadieh A., Koopaei Z. K., Oveisgharan S. Correlation between vitamin D level and coronary artery calcification // *J Res Med Sci*. 2020;(25):51. Doi: [10.4103/jrms.JRMS_1080_18](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1080_18). PMID: 32765621; PMCID: PMC7377123.
23. Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease // *Russian journal of cardiology*. 2022;27(1):4602. Doi: [10.15829/1560-4071-2022-4602](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4602). (In Russ.).
24. Sergeeva E. G., Ionova Z. I. Association of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Dyslipidemia in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Bioinformatics and Diabetes*. 2020;1(4):12–19.
25. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J., McNamara P. M., Castelli W. P. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med*. 1975;4(4):518–525. Doi: <https://doi.org/10.1016/009>.
26. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N., Adams S., Whellan D.J. 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: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>.
27. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L., Jacques P. F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E. J., D'Agostino R. B., Wolf M., Vasan R. S. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2008;(117):503–511.
28. Gouni-Berthold I., Berthold H. K. Vitamin D and Vascular Disease // *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250–268. Doi: [10.2174/1570161118666200317151955](https://doi.org/10.2174/1570161118666200317151955). PMID: 32183681.
29. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and AMI // *World J Cardiol*. 2017;26(9(1)):14–20.
30. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health // *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946–2957. Doi: [10.1016/j.clnu.2020.12.025](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025). PMID: 33397599; PMCID: PMC7770490.
31. 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.
32. Rajčević D., Peršić V., Markova-Car E., Cindrić L., Miškulin R., Žuvić M., Pavelić S.K. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease // *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;(21):188.
33. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc*. 2013;(88):720–755.
34. Giovinozzo S., Vicchio T.M., Certo R., Alibrandi A., Palmieri O., Campenni A., Cannavò S., Trimarchi F., Ruggeri R. M. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH) D3 levels in Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine*. 2017;(55):599–606. Doi: [10.1007/s12020-016-0942-5](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5).
35. Tuncel G., Temel S. G., Ergoren M. C. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots // *Molecular Biology Reports*. 2019;(46):3349–3355. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04796-6>.
36. Punceviciene E., Gaizevska J., Sabaliauskaite R., Venceviciene L., Puriene A., Vitkus D., Jarmalaite S., Butrimiene I. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population // *Medicina*. 2021;(57):346. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57040346>.
37. Dutra L. V., Affonso-Kaufman F. A., Cafeo F. R., Kasai M. S., Barbosa C. P., Figueiredo F. W. S., Suano-Souza F. I., Bianco B. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;(20):3. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>.

Информация об авторах

Беляева Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **Ду Цзинь**, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Ионова Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5795-4006; **Каронова Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Полуничева Екатерина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2038-1678; **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; **Драчева Ксения Владимировна**, лаборант лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Хачикян Татевик Тиграновна**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5192-5773; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, зав. Отделом 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; **Листопад Ольга Викторовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8892-5224; **Беркович Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5358-5968.

Information about authors

Belyaeva Olga D., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **J. Du**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Ionova Zhanna I.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5795-4006; **Karonova Tatyana L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Polunicheva Ekaterina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic of Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2038-1678; **Miroshnikova Valentina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3160-2314; **Dracheva Kseniia V.**, Laboratory Assistant of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Khachikyan Tatevik T.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5192-5773; **Pchelina Sofiya N.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Listopad Olga V.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Laboratory of Coronary Heart Disease of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8892-5224; **Berkovich Olga A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5358-5968.