

Связь полиморфизма генов метаболизма витамина D с тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX

А.В. Понасенко, А.В. Сеницкая, М.Ю. Сеницкий, М.В. Хуторная, М.К. Дуванов, О.Л. Барбараш

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6*

Резюме

Целью данной работы стало определение связи между концентрациями сывороточных биомаркеров, полиморфизмом генов метаболизма витамина D и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС. **Материал и методы.** Обследовано 260 пациентов со стабильной ИБС, средний возраст которых составил 58 лет. Все участники исследования разделены на две группы по шкале SYNTAX: пациенты низкого риска с SYNTAX Score ≤ 31 ($n = 224$) и пациенты высокого риска с SYNTAX Score > 31 ($n = 36$). Для проведения иммуноферментного и генетического анализа кровь собирали из локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания и КЗ-ЭДТА соответственно. Сывороточную концентрацию 25-гидроксивитамина D (DiaSource Diagnostics, Бельгия) и 1,25-дигидроксивитамина D (Immunodiagnostic Systems, Великобритания) определяли методом твердофазного ИФА в соответствии с протоколами производителей. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из цельной крови. Качество и количество выделенной ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Для анализа отобрано пять полиморфных вариантов двух генов: *VDR* (rs2228570 и rs73123) и *GC* (rs7041, rs1155563 и rs2298849). Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени в 96-луночном планшете с флуоресцентно-мечеными зондами TaqMan. Качество ПЦР контролировали повторным генотипированием 10 % образцов. **Результаты.** При анализе сывороточной концентрации исследуемых маркеров не показано статистически значимых различий у пациентов с разной выраженностью поражения коронарного русла. Выявлен один полиморфный вариант, ассоциированный с множественным поражением коронарного русла (rs2298849 *GC*) (отношение шансов 2,26, 95%-й доверительный интервал 1,28–3,99, $p = 0,006$) по аддитивной модели наследования. Кроме того, определено уменьшение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови больных ИБС с множественным поражением коронарного сосудистого бассейна с генотипами A/A – A/G полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и генотипами A/A rs7041 и A/A rs2298849 гена *GC*. **Заключение.** Аллельные варианты генов метаболизма витамина D ассоциированы со степенью поражения коронарных артерий, оцененной по шкале SYNTAX Score, у пациентов со стабильной ИБС. Сывороточная концентрация активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) меньше у носителей гомозиготных генотипов по мажорным аллелям генов *VDR* и *GC*.

Ключевые слова: стабильная ИБС, полиморфный вариант, витамин D, *VDR*, *GC*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0002.

Автор для переписки: Сеницкая А.В., e-mail: seroav1991@gmail.com

Для цитирования: Понасенко А.В., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Хуторная М.В., Дуванов М.К., Барбараш О.Л. Связь полиморфизма генов метаболизма витамина D с тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):96–104. doi: 10.18699/SSMJ20240410

Association of the vitamin D metabolism gene polymorphism with the severity of coronary lesions assessed by SYNTAX score

A.V. Ponasenko, A.V. Sinitskaya, M.Yu. Sinitsky, M.V. Khutornaya, M.K. Duvanov, O.L. Barbarash

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician L.S. Barbarasha blvd., 6*

Abstract

This study aimed to determine the association of vitamin D serum blood levels and vitamin D gene polymorphism with the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease (CAD). **Material and methods.** 260 patients with stable CAD (average age was 58 years) were examined in the presented research. All patients were divided into two groups according to the SYNTAX score: low-risk patients with SYNTAX score ≤ 31 ($n = 224$) and high-risk patients with SYNTAX score > 31 ($n = 36$). For *enzyme-linked immunosorbent assay* and genetic analysis, peripheral blood was collected from the cubital vein into vacuum tubes containing coagulation activator and K3-EDTA, respectively. Serum blood level of 25-hydroxyvitamin D (DiaSource Diagnostics, Belgium) and 1,25-dihydroxyvitamin D (Immunodiagnostic Systems, Great Britain) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturers' protocols. Genomic DNA was isolated by phenol-chloroform extraction method from whole blood. The quality and quantity of isolated DNA were assessed using NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). Five polymorphic variants in the *VDR* (rs2228570 and rs73123) and *GC* (rs7041, rs1155563 and rs2298849) genes were selected for analysis. Genotyping was performed by real-time PCR in a 96-well plate with fluorescently labeled TaqMan probes. The quality of PCR was controlled by repeated genotyping of 10 % of the analyzed samples. **Results.** We found no statistically significant differences in serum blood level of the studied markers in patients from low-risk and high-risk groups. One polymorphic variant in the *GC* gene associated with the multiple coronary lesions (rs2298849) (odds ratio 2.26, 95 % confidence interval 1.28–3.99, $p = 0.006$) according to an additive inheritance model was identified. In addition, we determined the association between low serum blood level of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with CAD with multiple lesions of the coronary vascular system with A/A – A/G genotypes of the rs2228570 polymorphism in the *VDR* gene, A/A genotype of the rs7041 polymorphism and A/A genotype of the rs2298849 polymorphism in the *GC* gene. **Conclusions.** Allelic variants in the vitamin D metabolism genes are associated with the degree of coronary artery lesions assessed by the SYNTAX score in patients with stable CAD. Also, serum blood level of the active form of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) is less in carriers of homozygous genotypes for the major alleles of the *VDR* and *GC* genes.

Key words: stable CAD, polymorphic variant, vitamin D, *VDR*, *GC*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

Correspondence author: Sinitskaya A.V., e-mail: cepoav1991@gmail.com

Citation: Ponasenkov A.V., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Khutornaya M.V., Duvanov M.K., Barbarash O.L. Association of the vitamin D metabolism gene polymorphism with the severity of coronary lesions assessed by SYNTAX score. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):96–104. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240410

Введение

ИБС характеризуется хронической гипоксией и недостаточным обеспечением сердца питательными веществами, что приводит к накоплению липидов и иммунных клеток в субэндотелиальном пространстве коронарных артерий, атеросклерозу и образованию атеросклеротических бляшек [1]. ИБС остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире, и хотя смертность от ИБС снизилась за последние десятилетия, она по-прежнему представляет собой значительное экономическое бремя [2–4]. Известно, что патогенез ИБС генетически детерминирован. Согласно анализу полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), с этим заболеванием связаны 396 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [5]. В целом гены, связанные с ИБС, можно разделить на три группы: вызывающие заболевания (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *CYP7A1*, *ARH* и *ABCA1*), гены вос-

приимчивости (*USF1* и *LTA*) и связанные с заболеваниями (*ICAM2*, *PIM2*, *ECGF1*, *CXCR4*, *BL34*, *GOS8*, *ARHGAP4*, *RARA*, *RARB* и *ARRB2*) [1]. В 2011 г. исследования GWAS и консорциумов, проводимые в Великобритании, США и Европе, описали 45 генов, участвующих в патогенезе ИБС, включая *SORT1*, *MIA3*, *WDR12*, *PCSK9*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *MRAS*, *ANRIL*, *PHACTR11*, *PTPN11*, *ATXN2*, *CXCL12*, *SL5A3*, *SH2B5*, *LDLR*, *KCNE2* и *MRPS6* [6]. Кроме того, у жителей Южной Азии идентифицировано несколько новых генов ИБС (*LIPA*, *PDGFB*, *ADAMTS7-MORF4L* и *KIAA1462*) [7]. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная нарушением эндотелиального гомеостаза, является одним из важнейших звеньев патогенеза ИБС. Воспалительная активация эндотелиальных клеток приводит к сверхэкспрессии молекул клеточной адгезии с последующей адгезией мононуклеаров из крови к эндотелию, что, в свою очередь, является триггером атеросклероза [8, 9].

В последнее десятилетие уровень витамина D изучается как новый фактор риска развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС [10–13]. Биологическая роль 25-гидроксивитамина D связана с уменьшением активности как острого, так и хронического воспаления путем стимуляции высвобождения противовоспалительных цитокинов. В почках, макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках он метаболизируется в 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), который способен подавлять экспрессию ренина и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что снижает риск сердечно-сосудистых катастроф [14].

Несмотря на полученные ранее результаты, некоторые вопросы, связанные с генетикой ИБС, особенно с генетической детерминацией ее тяжести, до сих пор остаются малоизученными. Таким образом, цель данного исследования – определить связь между полиморфизмом генов метаболизма витамина D и тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX.

Материал и методы

Группа обследованных

В исследование включены 260 пациентов европеоидной расы, длительно (не менее двух поколений) проживающих на территории крупного промышленного региона Сибирского феде-

рального округа (Кемеровская область, Российская Федерация) и госпитализированных в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Российская Федерация). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 13 от 05.08.2016).

Стабильную ИБС подтверждали коронарографией согласно рекомендациям Российского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Тяжесть поражения коронарного русла определяли по шкале SYNTAX. К группе низкого риска развития сердечно-сосудистых событий ($\text{SYNTAX} \leq 31$) отнесли 224 пациента, а к группе высокого риска (оценка $\text{SYNTAX} > 31$) – 36 человек. Из исследования исключены лица с онкологическими, аутоиммунными, психическими и воспалительными заболеваниями. Полная клиничко-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В результате опроса установлено, что ни один из пациентов не проводил профилактических мероприятий по устранению возможного дефицита витамина D (не потреблял ни биологических добавок, ни про-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n (%)

Table 1. Clinical characteristic of patients, n (%)

Показатель	Все (n = 260)	Группа низкого риска (n = 224)	Группа высокого риска (n = 36)
Мужчины	209 (80,38)	183 (81,69)	26 (72,22)
Женщины	51 (19,62)	41 (18,31)	10 (27,78)
Возраст ≤ 60 лет	140 (53,85)	119 (46,88)	21 (58,33)
Возраст старше 60 лет	120 (46,15)	105 (53,23)	15 (41,67)
Функциональный класс стенокардии III–IV	131 (50,38)	107 (47,77)	24 (66,67)
Класс хронической сердечной недостаточности II–III	254 (97,69)	218 (97,32)	36 (100,00)
Инфаркт миокарда	183 (70,38)	152 (67,86)	31 (86,11)
Фибрилляция предсердий	26 (10,00)	21 (9,38)	5 (13,89)
Артериальная гипертензия	248 (95,38)	213 (81,92)	35 (97,22)
Мультифокальный атеросклероз	180 (69,24)	156 (69,64)	24 (66,67)
Стеноз брахиоцефальных артерий более 50 %	141 (54,23)	121 (54,02)	20 (55,56)
Стеноз артерий нижних конечностей	103 (39,62)	88 (39,29)	15 (41,67)
Острое нарушение мозгового кровообращения	18 (6,92)	15 (6,69)	3 (8,33)
Масса тела ≤ 30	105 (40,38)	90 (40,18)	15 (41,67)
Диабет 2 типа	39 (15,00)	32 (14,29)	7 (19,44)
Нарушение толерантности к углеводам	37 (14,23)	31 (13,83)	6 (16,67)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (1,92)	4 (1,54)	1 (2,78)
Хроническая почечная недостаточность	88 (33,84)	77 (39,29)	11 (30,56)
Хронический пиелонефрит	83 (31,92)	72 (32,14)	11 (30,56)

дуктов, содержащих высокую концентрацию витамина D).

Иммуноферментный анализ

Цельную кровь из локтевой вены собирали в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания крови, центрифугировали в течение 10 мин при 2500 об/мин, алиquotировали в пробирки Эппендорфа объемом 1,5 мл и хранили при -80°C . Уровень 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием наборов 25OH Vitamin D Total, ELISA (DiaSource Diagnostics, Бельгия), 1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA kit (Immunodiagnostic Systems, Великобритания) в соответствии с протоколами производителей. Оптическую плотность образцов измеряли с помощью спектрофотометра Multiskan Sky Microplate (Thermo Fisher Scientific, США).

Молекулярно-генетическое тестирование

Цельную кровь из локтевой вены собирали в вакуумные пробирки, содержащие K3-ЭДТА, и хранили при -80°C . Геномную ДНК экстрагировали методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Однонуклеотидные вариабельные сайты (SNV) отбирались по следующим критериям: расположение внутри генов, участвующих в поддержании метаболизма витамина D, частота минорных аллелей более 5 % в популяциях европеоидной расы, функциональные последствия и связанные с ними исследования их роли в патогенезе ИБС. На основании этих критериев выбраны пять SNV в двух генах: *VDR* (rs2228570 и rs731236) и *GC* (rs7041, rs1155563 и rs2298849) (табл. 2).

Генотипирование выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени с флуоресцентно-мечеными праймерами TaqMan (Applied Biosystems, США). На каждый анализируемый образец приходилось 10 мкл реакционной смеси, содержащей 1,25 мкл праймеров

TaqMan (Applied Biosystems), 1 mM dNTP (Life Technologies, США), 1 ЕД ДНК-полимеразы Taq (Life Technologies) и 100 нг матрицы геномной ДНК. Амплификацию проводили с использованием системы ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems) по следующей схеме: 10 мин при 95°C , 15 с при 95°C и 60 с при 60°C (40 циклов). Качество ПЦР контролировали повторным генотипированием 10 % образцов.

Статистический анализ

Для проверки соответствия полученных данных нормальному распределению использовали критерий нормальности д'Агостино – Пирсона. Для количественных данных рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни и H-критерия Крускала – Уоллиса. Результаты генотипирования анализировали с использованием веб-инструмента SNPstats и представляли в виде отношения шансов (OR) и 95%-го доверительного интервала (95 % CI), рассчитанного для доминантных, рецессивных и лог-аддитивных моделей наследования. Полное описание моделей наследования представлено в учебнике SNPstats (<https://www.snpstats.net/tutorial.htm>). Наиболее вероятная модель наследования для каждого SNP определялась с использованием информационного критерия Акаике (AIC). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружен один рисковый SNV, ассоциированный с тяжестью ИБС в лог-аддитивной модели наследования, а именно rs2298849 *GC* (табл. 3). Модели доминантного и рецессивного наследования характеризовались отсутствием значительного риска/защитного воздействия на тяжесть ИБС. Существенных различий содержания 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D

Таблица 2. Характеристика исследуемых полиморфных вариантов

Table 2. Characteristics of the selected polymorphic variants

Ген	Референсное обозначение полиморфного сайта	Хромосомная позиция	Нуклеотидная замена	Тип варианта
<i>VDR</i>	rs2228570	chr12:47879112	A > C, G, T	Missense Variant Met1Arg/Thr/Lys
	rs731236	chr12:47844974	A > G	Synonymous Variant Ile352Ile
<i>GC</i>	rs7041	chr4:71752617	A > C, T	Missense Variant Asp432Glu
	rs1155563	chr4:71777771	T > A, C	Intron Variant
	rs2298849	chr4:71783134	A > G	Intron Variant

Таблица 3. Ассоциации полиморфных вариантов генов с тяжестью ИБС
Table 3. Association of genetic polymorphism with CAD severity

Ген (референсное обозначение полиморфного сайта)	Доминантная модель			Рецессивная модель			Лог-аддитивная модель		
	OR (95 % CI)	AIC	p	OR (95 % CI)	AIC	p	OR (95 % CI)	AIC	p
VDR (rs2228570)	1,03 [0,48; 2,22]	211,5	0,13	0,34 [0,10; 1,19]	211,4	0,15	0,78 [0,46; 1,31]	212,6	0,35
VDR (rs731236)	1,39 [0,65; 2,98]	212,7	0,39	0,93 [0,36; 2,40]	213,5	0,87	1,13 [0,69; 1,86]	213,2	0,62
GC (rs7041)	0,68 [0,33; 1,42]	211,7	0,31	1,01 [0,43; 2,37]	212,8	0,32	0,85 [0,52; 1,39]	212,4	0,52
GC (rs1155563)	0,76 [0,37; 1,55]	212,2	0,45	1,02 [0,28; 3,72]	212,8	0,97	0,85 [0,48; 1,50]	212,4	0,56
GC (rs2298849)	2,11 [1,03; 4,35]	208,7	0,04	7,13 [1,93; 26,30]	205,9	0,005	2,26 [1,28; 3,99]	205,2	0,006

в сыворотке крови, полученной от лиц с низким риском или высоким риском, не выявлено (табл. 4). После стратификации пациентов по несущему генотипу установлено достоверное снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови у больных ИБС высокого риска по сравнению с пациентами низкого риска: у носителей генотипов A/A – A/G rs2228570 VDR, генотипа A/A полиморфизма rs7041 и A/A полиморфизма rs2298849 гена GC (табл. 5).

Обсуждение

25-гидроксивитамин D в основном синтезируется эндогенно из 7-дегидрохолестерина под воздействием ультрафиолетового излучения и метаболизируется в почках до активной формы 1,25-дигидроксивитамина D [13, 15]. Кальцитриолу свойственен ряд системных эффектов, включая противовоспалительный, антитромботический и антиатеросклеротический [16]. Показано, что дефицит витамина D связан с рядом негативных сердечно-сосудистых событий, включая гипертонию [17], повреждение миокарда [18] и прогрессирование ИБС [19]. На молекулярном уровне он может подавлять путь NF-κB в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и тем самым замедлять прогрессирование ИБС [19]. Адипоциты ЭЖТ глубоко вовлечены в патогенез ИБС посредством высвобождения провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-α [20–22]. Мембранный транспортер KPNA4, экспрессируемый адипоцитами ЭЖТ, стимулирует перенос NF-κB в ядро, где данный фактор транскрипции повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [23, 24]. Лигандированный рецептор 1,25-дигидроксивитамина D (VDR) может снижать воспалительную реакцию, связанную с атерогенезом, путем подавления транскрипции и трансляции KPNA4 в клетках ЭЖТ с последующим нарушением переноса NF-κB в ядро [20]. Более того, витамин D и VDR могут регулировать синтез NO посредством регуляции биоактивности эндотелиальной NO-синтазы PI3K/Akt-зависимым образом и предотвращать эндотелиальную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом [25].

В настоящее время обнаружено более 470 SNP в гене VDR, установлена роль четырех SNP (FokI (rs2225870), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236)) в патогенезе различных заболеваний (рак, диабет, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда, ИБС) [26–29]. Генетический полиморфизм гена VDR связан с риском ИБС в различных популяциях, полиморфизм TaqI – у пакистанского и хорватского населения [30, 31]. В то же время исследователи из Испании и Южного Ирана

Таблица 4. Содержание метаболитов витамина D в сыворотке крови больных ИБС

Table 4. Serum blood level of vitamin D metabolites in the CAD patients

Маркер	Группа низкого риска	Группа высокого риска	p
25-Гидроксивитамин D, нмоль/мл	16,22 [12,83; 21,64]	14,28 [12,56; 21,98]	0,5317
1,25-Дигидроксивитамин D, пг/мл	66,59 [32,47; 102,1]	40,36 [20,01; 78,96]	0,0918

Таблица 5. Содержание метаболитов витамина D в сыворотке крови носителей различных полиморфных вариантов изучаемых генов

Table 5. Serum blood level of vitamin D metabolites in the carriers of different polymorphic variants in the studied genes

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа низкого риска	Группа высокого риска	<i>p</i>
Содержание 25-гидроксивитамина D, нмоль/мл					
<i>VDR</i>	rs2228570	A/A – A/G	16,51 [13,13; 22,41]	14,25 [12,09; 21,67]	0,29
		G/G	15,86 [11,94; 21,58]	23,55 [23,55]	0,64
	rs731236	A/A	17 [13,14; 23,07]	13,99 [12,56; 23,55]	0,65
		A/G – G/G	16,49 [12,45; 22,95]	18,44 [11,57; 21,88]	0,71
<i>GC</i>	rs7041	A/A – A/C	15,97 [11,91; 20,35]	15,47 [10,34; 22,77]	0,94
		C/C	19,39 [15,08; 26,58]	14,25 [13,1721,86]	0,09
	rs1155563	C/C – C/T	16,1 [12,31; 19,31]	14,02 [9,23; 21,53]	0,47
		T/T	17,79 [13,09; 24,68]	14,28 [13,99; 21,98]	0,50
	rs2298849	A/A	16,51 [13,16; 21,31]	18,52 [13,29; 23,05]	0,76
		A/G	15,98 [11,72; 25,41]	14,25 [14,05; 20,64]	0,76
		G/G	47,43 [9,28; 85,58]	10,69 [8,12; 21,98]	0,80
Содержание 1,25-дигидроксивитамина D, пг/мл					
<i>VDR</i>	rs2228570	A/A – A/G	67,41 [35,36; 86,39]	33,17 [12,98; 68,62]	0,012
		G/G	57,08 [26,98; 120,1]	54,11 [40,66; 78,62]	0,41
	rs731236	A/A	60 [32,47; 117,2]	47,73 [25,69; 78,5]	0,97
		A/G	72,38 [38,43; 107,3]	49,21 [18,93; 84,13]	0,14
		G/G	61,39 [28,17; 91,05]	36,48 [12,39; 38,65]	0,15
<i>GC</i>	rs7041	A/A	72,39 [43; 119,5]	12,36 [9,54; 36,43]	0,008
		A/C	65,89 [31,1; 93,81]	51,3 [36,45; 155,2]	0,69
		C/C	55,89 [32,03; 110,1]	36,48 [18,93; 86,34]	0,43
	rs1155563	C/C	79,77 [55,83; 171,5]	44,91 [36,43; 53,39]	0,17
		C/T	61,55 [32,16; 85,62]	42,07 [12,78; 141]	0,38
		T/T	64,77 [30,31; 134,2]	38,65 [21,08; 85,24]	0,29
	rs2298849	A/A	73,24 [37,76; 113]	36,43 [12,36; 59]	0,010
		A/G	57,68 [27,82; 87,47]	83,14 [36,48; 141]	0,35
		G/G	50,9 [28,14; 302,1]	28,79 [18,93; 38,65]	0,53

сообщили об отсутствии корреляции между этим полиморфным вариантом и предрасположенностью к развитию ИБС [32, 33]. По полиморфизму BsmI получены противоречивые данные – аллель может иметь как рискованный [34], так и защитный эффект [33] или влиять на риск ИБС [32]. Что касается полиморфизма FokI, генотип ТТ и гаплотип САС связаны с повышенным риском

ИБС у пациентов из Испании [32], но не из Хорватии [31]. Более того, полиморфизм FokI может предрасполагать к развитию преждевременной ИБС у здоровых людей с семейным анамнезом этого заболевания в ближайшие годы [35]. Согласно последнему метаанализу, полиморфные варианты FokI, BsmI и TaqI характеризуются риском развития ИБС, однако роль полиморфизма

ApaI неоднозначна [36, 37]. Участие генетического полиморфизма гена *VDR* в тяжести ИБС изучено лишь в одной работе – авторы сообщили об отсутствии связи полиморфизма BsmI и TaqI с тяжестью заболевания [33]. Мы не обнаружили зависимости между полиморфизмом FokI и TaqI и тяжестью ИБС, но зарегистрировали достоверное снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови у больных ИБС высокого риска с генотипами A/A – A/G полиморфизма FokI. Известно, что этот полиморфный вариант может участвовать в модуляции ответа на добавление витамина D посредством регуляции передачи сигналов кальцитриола [38].

Основным транспортным белком витамина D в плазме является витамин D-связывающий белок (VDBP), кодируемый геном *GC*. Содержание витамина D в сыворотке крови тесно коррелирует с его концентрацией [39]. Образование комплекса VDBP/25-гидроксивитамин D, его фильтрация и реабсорбция через *VDR* являются важными факторами поддержания оптимального уровня витамина D в сыворотке крови [40]. Сообщалось, что полиморфизм rs7041 в гене *GC* может быть фактором риска развития ИБС и сосудистой кальцификации [34, 41–43]. В настоящем исследовании мы установили, что полиморфизм гена *GC* связан с тяжестью ИБС и снижением уровня кальцитриола в сыворотке крови, что свидетельствует о нарушении метаболизма витамина D у носителей аллелей риска этого гена.

Ограничение исследования

Следует учитывать, что в исследование не включена популяционная выборка, и мы не можем оценить степень влияния носительства отдельных вариантных аллелей на формирование заболевания, а также общий популяционный уровень витамина D, характерный для жителей Кемеровской области.

Заключение

Генетический полиморфизм в генах метаболизма витамина D связан с тяжестью ИБС у пациентов европеоидной расы. Полученные результаты могут быть использованы для оценки персонализированного риска развития осложнений у больных ИБС и разработки соответствующих стратегий ранней профилактики в группах пациентов высокого риска.

Список литературы / References

1. Malakar A.K., Choudhury D., Halder B., Paul P., Uddin A., Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J. Cell.*

Physiol. 2019;234(10):16812–16823. doi: 10.1002/jcp.28350

2. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2019;8(4S):15–21. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

Mikhailina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017). *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4S):15–21. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21

3. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2021;11(2):169–177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001

4. Duggan J.P., Peters A.S., Trachiotis G.D., Antevil J.L. Epidemiology of coronary artery disease. *Surg. Clin. North Am.* 2022;102(3):499–516. doi: 10.1016/j.suc.2022.01.007

5. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., ... WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa072366

6. Reilly M.P., Li M., He J., Ferguson J.F., Stylianou I.M., Mehta N.N., Burnett M.S., Devaney J.M., Knouff C.W., Thompson J.R., ... Rader D.J. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: Two genome-wide association studies. *Lancet.* 2011;377(9763):383–392. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61996-4

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of coronary heart disease – United States, 2006–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2011;60(40):1377–1381.

8. Nafisa A., Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol. Ther.* 2018;192:150–162. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.007

9. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):3458. doi: 10.3390/ijms20143458

10. Manousaki D., Mokry L.E., Ross S., Goltzman D., Richard J.B. Mendelian randomization studies do not support a role for vitamin D in coronary artery

- disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016;9(4):349–356. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001396
11. Jorge A.J.L., Cordeiro J.R., Rosa M.L.G., Bianchi D.B.C. Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2018;31(4):422–424. doi: 10.5935/2359-4802.20180025
12. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G. Correction to: vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin. Hypertens.* 2018;24(24):19. doi: 10.1186/s40885-018-0105-5
13. Legarth C., Grimm D., Kruger M., Infanger M., Wehland M. Potential beneficial effects of vitamin D in coronary artery disease. *Nutrients.* 2019;12(1):99. doi: 10.3390/nu12010099
14. Renke G., Starling-Soares B., Baesso T., Petronio R., Aguiar D., Paes R. Effects of vitamin D on cardiovascular risk and oxidative stress. *Nutrients.* 2023;15(3):769. doi: 10.3390/nu15030769
15. Al Mheid I., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A.A. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur. Heart J.* 2013;34(48):3691–3698. doi: 10.1093/eurheartj/eh166
16. Saghir Afifeh A.M., Verdoia M., Nardin M., Negro F., Viglione F., Rolla R., de Luca G.; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Determinants of vitamin D activation in patients with acute coronary syndromes and its correlation with inflammatory markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(1):36–43. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.021
17. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2014;114(2):379–393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241
18. Ahmad M.I., Chevli P.A., Li Y., Soliman E.Z. Vitamin D deficiency and electrocardiographic subclinical myocardial injury: Results from National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Clin. Cardiol.* 2018;41(11):1468–1473. doi: 10.1002/clc.23078
19. Chen S., Swier V.J., Boosani C.S., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(8):1651–1659. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307586
20. Boisvert W.A., Curtiss L.K., Terkeltaub R.A. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol. Res.* 2000;21(2-3):129–137. doi: 10.1385/ir:21:2-3:129
21. Owen M.K., Noblet J.N., Sassoon D.J., Conteh A.M., Goodwill A.G., Tune J.D. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(8):1643–1649. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303033
22. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(11):1358–1370. doi: 10.1134/S0006297916110134
23. Sun X., Icli B., Wara A.K., Belkin N., He S., Kobzik L., Hunninghake G.M., Vera M.P., Blackwell T.S., Baron R.M., Feinberg M.W. MicroRNA-181b regulates NF-kappaB-mediated vascular inflammation. *J. Clin. Invest.* 2012;122(6):1973–1990. doi: 10.1172/JCI61495
24. Leonard A., Rahman A., Fazal F. Importins alpha and beta signaling mediates endothelial cell inflammation and barrier disruption. *Cell. Signal.* 2018;44:103–117. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.011
25. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
26. Dorsch M.P., Nemerovski C.W., Ellingrod V.L., Cowger J.A., Dyke D.B., Koelling T.M., Wu A.H., Aaronson K.D., Simpson R.U., Bleske B.E. 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
27. Lin C.H., Chen K.H., Chen M.L., Lin H.I., Wu R.M. Vitamin D receptor genetic variants and Parkinsons disease in a Taiwanese population. *Neurobiol. Aging.* 2014;35(5):1212.e11–3. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.094
28. Rivera-Leon E.A., Palmeros-Sanchez B., Llamas-Covarrubias I.M., Fernandez S., Armendariz-Bo-runda J., Gonzalez-Hita M., Bastidas-Ramirez B.E., Zepeda-Moreno A., Sanchez-Enriquez S. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) and circulating osteocalcin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Endokrynol. Pol.* 2015;66(4):329–333. doi: 10.5603/EP.2015.0042
29. Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функцию рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(1S):4251. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4251
- Ionova Zh.I., Sergeeva E.G., Berkovich O.A. Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S1):4251. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4251
30. Kulsoom U., Khan A., Saghir T., Nawab S.N., Tabassum A., Fatima S., Saleem S., Zehra S. Vitamin D receptor gene polymorphism TaqI (rs731236) and its association with the susceptibility to coronary artery disease among Pakistani population. *J. Gene Med.* 2021;23(12):e3386. doi: 10.1002/jgm.3386
31. Raljević D., Peršić V., Markova-Car E., Cindrić L., Miškulin R., Žuvić M., Kraljević Pavelić S. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):188. doi: 10.1186/s12872-021-01959-x
32. González Rojo P., Pérez Ramírez C., Gálvez Navas J.M., Pineda Lancheros L.E., Rojo Tolosa S.,

Ramírez Tortosa M.D.C., Jiménez Morales A. Vitamin D-related single nucleotide polymorphisms as risk biomarker of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8686. doi: 10.3390/ijms23158686

33. Akhlaghi B., Firouzabadi N., Foroughinia F., Nikparvar M., Dehghani P. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023;23(1):113. doi: 10.1186/s12872-023-03155-5

34. Kiani A., Mohamadi-Nori E., Vaisi-Raygani A., Tanhapour M., Elahi-Rad S., Bahrehmand F., Rahimi Z., Pourmotabbed T. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases. *Mol. Biol. Rep.* 2019;46(5):5225–5236. doi: 10.1007/s11033-019-04979-1

35. 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. *Dis. Markers.* 2021;2021:8832478. doi: 10.1155/2021/8832478

36. 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

37. Yan X., Wei Y., Wang D., Zhao J., Zhu K., Liu Y., Tao H. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275368. doi: 10.1371/journal.pone.0275368

38. Usategui-Martín R., de Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-

Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360

39. Abdella N.A., Mojiminiyi O.A. Vitamin D-binding protein clearance ratio is significantly associated with glycemic status and diabetes complications in a predominantly vitamin D-deficient population. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:6239158. doi: 10.1155/2018/6239158

40. Thrailkill K.M., Jo C.H., Cockrell G.E., Moreau C.S., Fowlkes J.L. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(1):142–149. doi: 10.1210/jc.2010-0980

41. Norman P.E., Powell J.T. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25(1):39–46. doi: 10.1161/01.ATV.0000148450.56697.4a

42. Lu S., Guo S., Hu F., Guo Y., Yan L., Ma W., Wang Y., Wei Y., Zhang Z., Wang Z. 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.0000000000003467

43. Amadori D., Serra P., Masalu N., Pangan A., Scarpi E., Bugingo A.M., Katabalo D., Ibrahim T., Bongiovanni A., Misericocchi G., ... Mercatali L. Vitamin D receptor polymorphisms or serum levels as key drivers of breast cancer development? The question of the vitamin D pathway. *Oncotarget.* 2017;8(8):13142–13156. doi: 10.18632/oncotarget.14482

Сведения об авторах:

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Синицкая Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com

Синицкий Максим Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Хуторная Мария Владимировна, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Дуванов Максим Константинович, ORCID: 0000-0003-4386-9489, e-mail: duvamk@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Ponassenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3002-2863, e-mail: ponaav@kemcardio.ru

Anna V. Sinitskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com

Maxim Yu. Sinitsky, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Mariya V. Khutornaya, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Maxim K. Duvanov, ORCID: 0000-0003-4386-9489, e-mail: duvamk@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: barbol@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 15.01.2024

После доработки 28.03.2024

Принята к публикации 28.04.2024

Received 15.01.2024

Revision received 28.03.2024

Accepted 28.04.2024