

Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов, Т. Л. Степура

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

## ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ *BsmI* И *FokI* ГЕНА *VDR* И СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D

**Аннотация.** Целью исследования было сравнить уровни липидов плазмы крови при разных генотипах полиморфных маркеров *BsmI* (B/b) (rs1544410) и *FokI* (F/f) (rs2228570) гена рецептора витамина D (*VDR*) с учетом D-витаминного статуса лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Проведено обследование 97 пациентов (43 мужчин, 54 женщин) с ИБС. Определение полиморфизмов *BsmI* и *FokI* гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции. Содержание витамина D (25(OH)D) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа. Уровни общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) оценивали колориметрическим, ферментативным методом.

Показано, что уровень 25(OH)D в крови ниже 30 нг/мл был у 93 % обследованных. При наличии аллеля b в полиморфизме *BsmI* гена *VDR* уровни ОХ и ТГ были достоверно ниже ( $p = 0,001$ ), чем при генотипе BB. При генотипах bb или Bb в сочетании с Ff или ff уровень ОХ в плазме крови был наименьшим по сравнению с таковым при других генотипах полиморфных маркеров *BsmI* и *FokI* гена *VDR*. При генотипах bb или bB в сочетании с FF уровень ЛПВП выше ( $p = 0,048$ ), чем при генотипе bb или bB в сочетании с Ff или ff. При наличии аллеля B в полиморфизме *BsmI* гена *VDR* риск гиперхолестеринемии был в 4,3 раза выше, чем у лиц с генотипом bb (ОШ = 4,3; 95 % ДИ 1,3; 14,1).

Таким образом, установлено, что у лиц с ИБС и D-гиповитаминозом полиморфизм *BsmI* и *FokI* гена *VDR* влияет на уровни ОХ и ТГ, а наличие аллеля B при полиморфизме *BsmI* повышает риск гиперхолестеринемии.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена *VDR*, *BsmI*, *FokI*, витамин D, ишемическая болезнь сердца

**Для цитирования:** Липидный профиль у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от полиморфизмов *BsmI* и *FokI* гена *VDR* и содержания витамина D / Л. В. Янковская [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2017. – № 4. – С. 70–76.

L. Yankouskaya, V. Snezhitskiy, S. Lyalikov, T. Stepuro

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

## LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DEPENDING ON *BsmI* AND *FokI* POLYMORPHISMS OF THE *VDR* GENE AND THE VITAMIN D CONTENT

**Abstract.** The objective of the study was to compare the level of plasma lipids in different genotypes of the polymorphic markers *BsmI* (B/b) (rs1544410) and *FokI* (F/f) (rs2228570) of the vitamin D receptor gene (*VDR*) taking into account the D vitamin content in persons with coronary heart disease (CHD).

97 patients (43 men, 54 women) with CHD were examined. The *BsmI* and *FokI* polymorphisms of *VDR* genes were determined by the polymerase chain reaction. Concentration of vitamin D (25(OH)D) in blood plasma was determined by enzyme immunoassay. A total cholesterol level (TCh), high-density (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG) were assessed by the colorimetric, enzymatic method.

A level of 25(OH)D blood below 30 ng/ml was found in 93 % of the examined persons. In the presence of the allele B in the *BsmI* polymorphism of the *VDR* gene, the levels of TCh and TG are significantly lower ( $p = 0.001$ ) than in the genotype BB. With genotypes bb or Bb in combination with Ff or ff, the level of TCh in the blood plasma is smallest in comparison to other genotypes of polymorphic markers *BsmI* and *FokI* of the *VDR* gene. With genotype bb or bB in combination with FF, the level of HDL is higher ( $p = 0.048$ ) than in the genotype bb or bB in combination with Ff or ff. In the presence of the allele B in the polymorphism of the *VDR* gene, the *BsmI* risk of hypercholesterolemia is 4.3 times higher than in individuals with the genotype bb (OR = 4.3, 95 % CI 1.3; 14.1).

In individuals with CHD and D-hypovitaminosis, the *BsmI* and *FokI* polymorphisms of the *VDR* genes affect the level of TCh and TG and the presence of the allele B with the *BsmI* polymorphism increases the risk of hypercholesterolemia.

**Keywords:** polymorphism of *VDR* gene, *BsmI*, *FokI*, vitamin D, coronary heart disease

**For citation:** Yankouskaya L., Snezhitskiy V., Lyalikov S., Stepuro T. Lipid profile in patients with ischemic heart disease depending on *BsmI* and *FokI* polymorphisms of the *VDR* gene and the vitamin D content. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 70–76 (in Russian).

**Введение.** В ряде опубликованных к настоящему времени работ указывается на взаимосвязь между содержанием витамина D и уровнем липидов в плазме крови [1–5]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) с содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и apoA1, отрицательная взаимосвязь с содержанием липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициентом атерогенности (КА) [1, 4, 6]. Высокие уровни 25(OH)D обуславливают снижение уровней ТГ и индекса ЛПНП/ЛПВП [3]. Результаты исследования с проведением коронарографии показали, что уровень 25(OH)D имел обратную корреляционную взаимосвязь с уровнями общего холестерина ( $p = 0,002$ ), ЛПНП ( $p < 0,001$ ) и ТГ ( $p = 0,01$ ), а наличие дефицита витамина D опосредованно, через нарушения липидного обмена, определяло повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) (OR = 1,32,  $p = 0,004$ ) и ее тяжелого течения (OR = 1,18;  $p = 0,05$ ) [2]. Однако мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию на липиды плазмы препаратов витамина D при их дополнительном приеме, показал достоверное повышение содержания ЛПНП [7]. Вместе с тем по результатам мета-анализов трудно определить, какую роль играет уровень 25(OH)D в плазме крови по сравнению с другими важными факторами сердечно-сосудистого риска, которые сами могут влиять не только на исходный уровень, но и на динамику 25(OH)D в плазме крови при восполнении его дефицита.

В исследовании *in vitro* было показано прямое влияние активного метаболита витамина D – 1,25-дигидрокси-витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) посредством активации рецепторов витамина D (VDR) на поглощение ЛПНП макрофагами [8]. У лиц с диабетом в среде, содержащей витамин D, макрофаги подавляли образование пенистых клеток путем снижения поглощения ЛПНП. Когда VDR в макрофагах были удалены, ЛПНП вызывали ускоренное формирование пенистых клеток. Так, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, активируя VDR, играет ключевую роль в снижении поглощения ЛПНП макрофагами и, соответственно, в развитии атеросклероза у лиц с сахарным диабетом. Кроме того, регуляция витамином D синтеза ЛПВП может быть обусловлена модуляцией VDR экспрессии гена аполипопротеида A1 в гепатоцитах и энтероцитах [9]. Таким образом, сигнальный путь через VDR может лечь в основу еще одной теории развития атеросклероза в организме.

На сегодняшний день очень мало работ, посвященных анализу генетического полиморфизма VDR у лиц с ИБС и оценке липидного спектра крови и D-витаминного статуса.

Цель исследования – сравнить уровень липидов плазмы крови при разных генотипах полиморфных маркеров *BsmI* (B/b) (rs1544410) и *FokI* (F/f) (rs2228570) гена VDR с учетом D-витаминного статуса у лиц с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 97 пациентов (43 мужчин, 54 женщин) с ИБС в возрасте от 35 до 79 лет (в среднем  $63,4 \pm 8,2$  года). Постинфарктный кардиосклероз был у 49 (50,5 %) обследованных. На кафедру поликлинической терапии пациентов направляли врачи терапевты и кардиологи городских поликлиник № 1–6 г. Гродно по мере обращаемости и при подписании информированного согласия при их соответствии критериям включения/исключения из исследования. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ). Критериями включения в исследование были пациенты с ИБС: стабильной стенокардией напряжения и/или постинфарктным кардиосклерозом, в том числе в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) II степени. Критериями исключения из исследования были: нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (NYHA), хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, наличие заболеваний, приводящих к вторичной АГ (эндокринных, почечных и т. д.), прием глюкокортикостероидов, саркоидоз, активная форма туберкулеза легких, онкопатология и другие тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на исследуемые параметры.

Всем обследованным выполняли общий анализ крови и мочи, а также анализы на содержание сахара в крови (натощак), мочевины, креатинина. Результаты во всех случаях соответствовали норме. Забор крови из вены производился утром натощак, через 12–14 ч после последнего приема пищи и лекарств. Всем обследуемым выполняли электрокардиографию, измеряли офисное артериальное давление (АД). Медиана значений систолического и диастолического давления (САД/ДАД) составила 140,0 (130,0; 150,0)/90,0 (80,0; 90,0) мм рт. ст.

Выделение ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» («Литех», Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Определение полиморфного варианта *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией результата, применяя соответствующий набор реагентов («Литех», Россия). Для амплификации исследуемого локуса ДНК использовали термоциклер Applied Biosystems 2720. Разделение продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3 %-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере и окрашенном Zubr green. Для визуализации и регистрации ПЦР-продуктов применяли систему гель-документирования Gel Doc XR + Imaging System.

Выявление полиморфного варианта *FokI* (F/f) (rs2228570) гена *VDR* проводили методом анализа полиморфизма длины фрагментов, полученных в ходе рестрикции продукта ПЦР. Для амплификации указанного фрагмента использовали набор реагентов для приготовления реакционной смеси («Синтол», Россия) и синтетические олигонуклеотиды производства «Праймтех» (Беларусь): *VDR-Fok-F* 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGGCTCT-3' и *VDR-Fok-R* 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'. Реакционную смесь готовили исходя из расчета на одну пробу: 10 мкл 2,5×реакционной смеси, содержащей 2,5×ПЦР-буфер (KCl, ТрисHCl (pH = 8,8), 6,25 мМ MgCl<sub>2</sub>), *SynTaq* ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, 1 мкл раствора MgCl<sub>2</sub> (25 мМ), 1 мкл каждого праймера (10 мМ), 5 мкл образца ДНК, 7 мкл деионизированной воды ПЦР-качества. Процесс рестрикции полученных ампликонов проводили согласно инструкции с помощью набора реагентов Jena Bioscience GmbH (Германия). Для разделения продуктов рестрикции применяли метод горизонтального электрофореза в 2 %-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере и окрашенном Zubr green, для визуализации и регистрации полученного результата – систему гель-документирования Gel Doc XR + Imaging System.

Содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) и 25(OH)D общего в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением оригинальных реагентов DRG (Марбург, Германия) на базе научно-исследовательской части ГрГМУ. Для анализа использовали однократно размороженную сыворотку крови. Уровень 25(OH)D 30–80 нг/мл расценивали как оптимальный, уровень 25(OH)D < 30 нг/мл – как D-гиповитаминоз.

Исследование показателей липидограммы с определением уровней общего холестерина (ОХ), ЛПВП, ЛПНП и ТГ проводили колориметрическим, ферментативным методом, используя оригинальные наборы фирмы Сogma (Польша). КА рассчитывали по формуле  $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$ .

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы STATISTICA 10.0. Данные представлены в абсолютных числах в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_{25} - Q_{75}$ ), а также в %. В каждой исследуемой группе проводили оценку соответствия распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Полученное при этом значение  $p > 0,05$  свидетельствовало о выполнении условий данного равновесия. При попарном сравнении переменных в случае, когда количество групп было больше двух, применяли Дункан-тест. Сравнение двух зависимых переменных проводили с помощью теста Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмана (R). Для сравнения независимых групп по типу «случай–контроль» с количественной оценкой статистической значимости связи между фактором и исходом рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При сравнительной оценке содержания липидов в плазме крови у пациентов с различными генотипам *BsmI* (B/b) и *FokI* (F/f) гена *VDR* достоверные различия были установлены только для ОХ, ТГ и КА, уровни которых были наибольшими при генотипе ВВ (табл. 1, 2).

Поскольку у 93 % обследованных уровень 25(OH)D в крови был ниже 30 нг/мл, представляется актуальным рассматривать полиморфизм гена *VDR* в сочетании с D-гиповитаминозом. При выделении в группах с разными генотипами по полиморфному маркера *BsmI* гена *VDR* лиц с D-гиповитаминозом уровень общего холестерина по-прежнему оставался наибольшим при рецессивном ВВ генотипе ( $n = 11$ ) – 5,9 (5,4; 6,1) ммоль/л по сравнению с таковым при генотипах Вb ( $n = 35$ ) – 4,7 (4,2; 5,5) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и bb ( $n = 28$ ) – 4,7 (3,7; 5,3) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Известно, что генотип bb связан с экспрессией более активной формы *VDR* [10], т. е. при высокой аффинно-

сти *VDR* уровень ОХ ниже даже при D-гиповитаминозе. Уровень ТГ в крови при D-гиповитаминозе также оставался наибольшим при рецессивном ВВ генотипе ( $n = 11$ ) – 1,8 (1,6; 4,0) ммоль/л по сравнению с таковым при генотипах Вb ( $n = 33$ ) – 1,6 (1,4; 2,0) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и bb ( $n = 28$ ) – 1,7 (1,2; 2,3) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). КА при D-гиповитаминозе также был наибольшим ( $p < 0,05$ ) в группе с ВВ генотипом. У лиц с ИБС при D-гиповитаминозе с доминантным аллелем b в генотипе bb или Вb полиморфизма *BsmI* ( $n = 63$ ) уровни как ОХ, так и ТГ были ниже ( $p = 0,001$ ) по сравнению с таковыми у лиц с генотипом ВВ ( $n = 11$ ). Таким образом, у лиц с ИБС при D-гиповитаминозе при наличии доминантного аллеля b полиморфного маркера *BsmI* гена *VDR*, ассоциированного с более высокой аффинностью рецептора, уровни ОХ и ТГ достоверно ниже ( $p = 0,001$ ), чем при рецессивном генотипе ВВ, ассоциированном с низкой аффинностью *VDR*.

При сравнении показателей липидограммы по 9 генотипам обеих полиморфных маркеров *BsmI* (bb или bB или ВВ) в сочетании с *FokI* (FF или Ff или ff) гена *VDR* уровень ОХ был наименьшим при генотипе bbff ( $n = 7$ ) – 3,99 (3,5; 4,7) ммоль/л, содержание ТГ было наибольшим при ВВFf ( $n = 5$ ) – 2,8 (1,8; 4,5) ммоль/л, а уровень КА был наибольшим при генотипе ВВFF ( $n = 5$ ) – 3,8 (3,4; 5,5), достоверно отличаясь ( $p < 0,05$ ) от такового при других генотипах. При наличии доминантного аллеля b (bb или Вb) и рецессивного аллеля f (Ff или ff) при D-гиповитаминозе уровень ОХ в плазме крови был достоверно ниже, чем при всех других сочетаниях генотипов (см. рисунок). В свою очередь при D-гиповитаминозе и доминантном b аллеле в сочетании с доминантным аллелем F – bbFF или ВВFF ( $n = 25$ ) уровень ЛПВП был выше – 1,5 (1,3; 1,7) ммоль/л ( $p = 0,048$ ), чем при сочетании bb или bB с Ff или ff ( $n = 35$ ) – 1,4 (1,1; 1,7) ммоль/л. Уровень ТГ при D-гиповитаминозе имел аналогичную с ОХ направленность, однако достоверно не отличался у лиц с генотипом bb или Вb в сочетании с Ff или ff ( $n = 36$ ) – 1,5 (1,2; 2,0) ммоль/л и bb или Вb в сочетании с FF ( $n = 25$ ) – 1,9 (1,5; 2,4) ммоль/л и ВВFF ( $n = 4$ ) – 1,6 (1,4; 2,9) ммоль/л. А при генотипе ВВFf или ВВff ( $n = 7$ ) – 2,4 (1,7; 4,5) ммоль/л уровень ТГ был выше, чем при генотипе bb или Вb в сочетании с Ff или ff ( $p = 0,05$ ) и bb или Вb в сочетании с FF ( $p = 0,002$ ).

При сравнении частоты встречаемости гиперхолестеринемии (ОХ  $\geq 4$  ммоль/л) [11] выявлены различия между лицами с ИБС, имеющими в генотипе аллель B, и лицами с генотипом bb полиморфного маркера *BsmI* гена *VDR* (Pearson  $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ). У лиц с ИБС при наличии аллели B риск гиперхолестеринемии был в 4,3 раза выше, чем у лиц с генотипом bb (ОШ = 4,3; 95 % ДИ 1,3; 14,1). Частота встречаемости гиперхолестеринемии у пациентов с разными генотипами

**Т а б л и ц а 1. Характеристика обследованных по генотипу полиморфного маркера *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR* у лиц с ИБС**

**Table 1. Characteristics of the persons examined by the genotype of the polymorphic marker *BsmI* (B/b) (rs1544410) of the *VDR* gene in patients with ischemic heart disease**

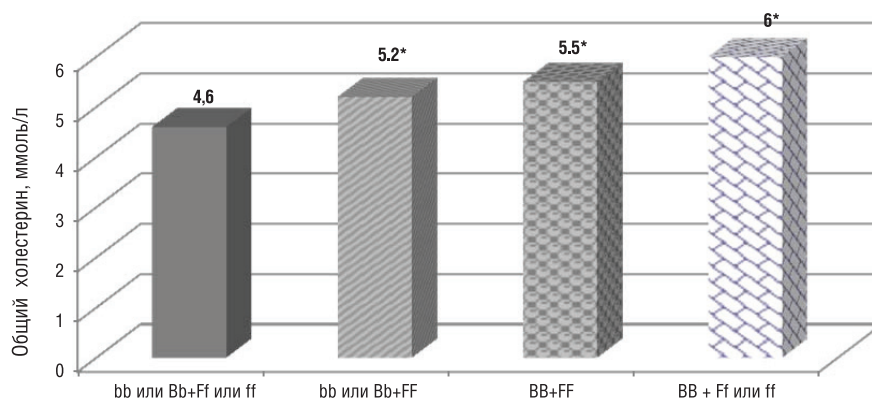
Показатель	Генотип		
	Bb ( $n = 32$ )	Bb ( $n = 38$ )	BB ( $n = 12$ )
ПТГ, пг/мл	49,3 (36,1; 66,0)	58,5 (33,0; 80,5)	65,1 (42,6; 71,9)
25(ОН)D, нг/мл	18,6 (9,5; 24,5)	14,3 (8,6; 21,0)	22,2 (16,4; 21,6)
ОХ, ммоль/л	4,7 (3,7; 5,4)	4,8 (4,2; 5,5)	5,95 (5,5; 6,5) <sup>bBb</sup>
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (1,2; 3,5)	2,7 (2,1; 3,5)	3,3 (2,4; 3,7)
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,7)	1,5 (1,2; 1,7)	1,3 (1,1; 1,7)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,1; 2,3)	1,6 (1,4; 2,0)	1,8 (1,6; 3,4) <sup>bBb</sup>
КА	1,9 (1,5; 3,2)	2,7 (1,8; 3,3)	3,3 (2,1; 4,6) <sup>bBb</sup>

**П р и м е ч а н и е.** Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): <sup>b</sup> – при сравнении с генотипом bb; <sup>Bb</sup> – при сравнении с генотипом Вb.

**Т а б л и ц а 2. Характеристика обследованных по генотипу полиморфного маркера *FokI* (F/f) (rs2228570) гена *VDR* у лиц с ИБС**

**Table 2. Characteristics of the persons examined by the genotype of the polymorphic marker *FokI* (F/f) (rs2228570) of the *VDR* gene in patients with ischemic heart disease**

Показатель	Генотип F/f		
	FF ( $n = 39$ )	Ff ( $n = 40$ )	Ff ( $n = 18$ )
ПТГ, пг/мл	57,6 (39,5; 73,1)	55,1 (33,6; 83,9)	37,4(31,9; 71,2)
25(ОН)D, нг/л	15,0 (8,9; 25,5)	14,4 (9,0; 21,0)	14,4 (8,7; 26,0)
ОХ, ммоль/л	5,2 (4,3; 6,3)	4,6 (4,0; 5,7)	4,8 (3,7; 5,6)
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,0; 3,8)	2,3 (2,0; 3,5)	2,8 (1,5; 3,3)
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,7)	1,4 (1,1; 1,7)	1,5 (1,2; 1,8)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,2; 2,3)	1,8 (1,4; 2,3)	1,5 (1,0; 2,1)
КА	2,7 (1,9; 3,3)	2,4 (1,7; 3,4)	1,9 (1,6; 3,0)



Уровень общего холестерина при разных генотипах гена *VDR* при D-гиповитаминозе.

\* –  $p < 0,05$  при сравнении с генотипами bb или Bb + Ff или ff

The level of total cholesterol in different genotypes of the *VDR* gene with D-hypovitaminosis.

\* –  $p < 0,05$  in comparison with the genotypes bb or Bb + Ff or ff

*FokI* гена *VDR* достоверно не различалась, как и частота гипертриглицеридемии в группах, разделенных по обоим полиморфным маркерам.

Результаты исследований, указывающих на взаимосвязь полиморфизма *VDR* с липидным профилем плазмы крови, не однозначны. Так, к примеру, в российской популяции женщин, у которых не было ИБС, получены данные, аналогичные нашим, а именно при генотипе BB полиморфного маркера *BsmI* гена *VDR* уровень ТГ был выше, чем у носителей аллели b [12]. В исследовании китайских коллег, напротив, полиморфизм *BsmI* гена *VDR* не был связан с дислипидемией, а *FokI* полиморфизм *VDR* расценивался как фактор риска дислипидемии, при этом FF генотип был ассоциирован с гипертриглицеридемией [13]. По результатам обследования J. R. Ortлеpp с соавт. [14] 293 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и гиперхолестеринемией было установлено, что распространенность сахарного диабета II типа и ИБС зависела от количества В-аллелей. Однако выполненное J. R. Ortлеpp с соавт. [15] коронароангиографическое исследование с включением 3441 пациента показало, что полиморфизм *BsmI* гена *VDR* не связан с распространенностью и тяжестью ИБС. Как следует из имеющихся литературных данных, на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи полиморфизма *VDR* с развитием дислипидемии и его роли.

**Заключение.** Таким образом, у лиц с ИБС при D-гиповитаминозе установлено следующее:

при наличии аллеля b в полиморфизме *BsmI* гена *VDR* уровни ОХ и ТГ достоверно ниже ( $p = 0,001$ ), чем при генотипе BB;

при генотипе bb или Bb в сочетании с Ff или ff уровень ОХ в плазме крови наименьший по сравнению с таковым при других генотипах полиморфных маркеров *BsmI* и *FokI* гена *VDR*;

при генотипе bb или bB в сочетании с FF уровень ЛПВП выше ( $p = 0,048$ ), чем при генотипе bb или bB в сочетании с Ff или ff;

при наличии аллеля B в полиморфизме *BsmI* риск гиперхолестеринемии в 4,3 раза выше, чем у лиц с генотипом bb (ОШ = 4,3; 95 % ДИ 1,3; 14,1).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D) / M. E. Miettinen [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 7. – e100235.
2. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44, N 7. – P. 634–642.
3. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 64, N 12. – P. 1457–1464.
4. Позитивные эффекты приема холекальциферола на уровень липидов плазмы крови у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 3. – С. 78–84.
5. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Поворознюк [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 2 (50). – С. 6–14.

6. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – N 89 (5). – P. 1321–1327.
7. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Wang [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2012. – N 20. – P. 11–42.
8. 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh [et al.] // *Circulation.* – 2009. – N 120. – P. 687–698.
9. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators / K.R. Wehmeier [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2008. – N 1780 (2). – P. 264–273.
10. Leeuwen genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden [et al.] // *Gene.* – 2004. – N 338. – P. 143–156.
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации. – V пересмотр. – М., 2012. – 25 с.
12. Каронова, Т.Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Л. Каронова. – СПб., 2014. – 20 с.
13. Association of vitamin D receptor Fok I and Bsm I polymorphisms with dyslipidemias in elderly male patients with type 2 diabetes / Z. Xia [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2014. – N 34 (11). – P. 1562–1568.
14. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease / J.R. Ortlepp [et al.] // *Diabet Med.* – 2001. – N 18 (10). – P. 842–845.
15. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients / J.R. Ortlepp [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – N 33 (2). – P. 106–109.

## References

1. Miettinen M. E., Kinnunen L., Leiviskä J., Keinänen-Kiukaanniemi S., Korpi-Hyövälti E., Niskanen L., Oksa H., Saaristo T., Tuomilehto J., Vanhala M., Uusitupa M., Peltonen M. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 7, e100235.
2. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C., Barbieri L., Casetti E., Marino P., Galasso G., de Luca G. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 2014, vol. 44, no. 7, pp. 634–642.
3. Jorde R., Figenschau Y., Hutchinson M., Emaus N., Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010, vol. 64, no. 12, pp. 1457–1464.
4. Yankovskaya L. V., Snezhitskiy V. A., Lyalikov S. A., Pludovskiy P., Semyachkina-Glushkovskaya O. V. Positive effects of cholecalciferol supplementation on plasma lipid levels in patients with arterial hypertension. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2015, no. 3, pp. 78–84 (in Russian).
5. Povoroznyuk V. V., Snezhitskiy V. A., Yankovskaya L. V., Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2015, vol. 2, no. 50, pp. 6–14 (in Russian).
6. Zittermann A., Frisch S., Berthold H. K., Gotting C., Kuhn J., Kleesiek K., Stehle P., Koertke H., Koerfer R. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, vol. 89, no. 5, pp. 1321–1327.
7. Wang H., Xia N., Yang Y., Peng D.-Q. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*, 2012, no. 20, pp. 11–42.
8. Oh J., Weng S., Felton S. K., Bhandare S., Riek A., Butler B., Proctor B. M., Petty M., Chen Z., Schechtman K. B., Bernal-Mizrachi L., Bernal-Mizrachi C. 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2009, no. 120, pp. 687–698.
9. Wehmeier K. R., Mazza A., Hachem S., Ligaray K., Mooradian A. D., Wong N. C. W., HaasK M. J. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, vol. 1780, no. 2, pp. 264–273.
10. André G. Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B. J. van Meurs, Huibert A. P. Pols, Johannes P. T. M. van Leeuwen. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 2004, no. 338, pp. 143–156.
11. Russian guidelines: diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevention and treatment of atherosclerosis. *Rossiyskie rekomendatsii, V peresmotra* [Russian guidelines], Moscow, 2012. 25 p. (in Russian).
12. Karonova T. L. *Metabolic and molecular genetic aspects of vitamin D metabolism and the risk of cardiovascular disease in women*. Abstract of diss. St. Petersburg, 2014. 20 p. (in Russian).
13. Xia Z., Hu Y, Zhang H, Han Z, Bai J, Fu S, Deng X, He Y. Association of vitamin D receptor Fok I and Bsm I polymorphisms with dyslipidemias in elderly male patients with type 2 diabetes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, vol. 34, no. 11, pp. 1562–1568.
14. Ortlepp J. R., Lauscher J., Hoffmann R., Hanrath P., Joost H. G. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetic Medicine*, 2001, vol. 18, no. 10, pp. 842–845.
15. Ortlepp J. R., von Korff A., Hanrath P., Zerres K., Hoffmann R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 2003, vol. 33, no. 2, pp. 106–109.

### Информация об авторах

*Янковская Людмила Валерьевна* – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: yankovliuda@yandex.by.

*Снежицкий Виктор Александрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: snezh@grsmu.by.

*Ляликов Сергей Александрович* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: lalikov@tut.by.

*Степура Татьяна Леонидовна* – канд. биол. наук, науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: mikhno\_t@yahoo.com.

### Information about the authors

*Liudmila V. Yankouskaya* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: yankovliuda@yandex.by.

*Victor A. Snezhitskiy* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: snezh@grsmu.by.

*Sergey A. Lyalikov* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: lalikov@tut.by.

*Tatyana L. Stepuro* – Ph. D. (Biol.), Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mikhno\_t@yahoo.com.