

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца

Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти и инвалидизации в развитых странах. При помощи традиционных факторов риска (ФР) ИБС возможно предсказать вероятность развития острых коронарных событий не более, чем в 50% случаев, поэтому изучение влияния генетических и эпигенетических факторов на развитие ИБС крайне актуально. Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D — новый ФР развития атеросклероза и иммунного воспаления. Витамин D реализует протективные эффекты в отношении иммунного воспаления через рецепторы в стенке сосудов. Единичный нуклеотидный полиморфизм гена рецептора витамина D (*VDR*) является потенциальным ФР ИБС, связанным с низким уровнем витамина D. Экспрессия *VDR* коррелирует с экспрессией провоспалительных цитокинов и регулируется микроРНК — микроРНК-125а-5р, микроРНК-125b-5р, микроРНК-214-3р и микроРНК-21. Эти микроРНК регулируют действие, синтез и метаболизм витамина D и сами могут подвергаться влиянию сигналов *VDR* благодаря механизмам динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и к ингибции трансляции. Данный обзор литературы освещает влияние единичного нуклеотидного полиморфизма гена *VDR* и микроРНК на патогенетические механизмы ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, рецептор витамина D, витамин D, полиморфизм генов, цитокины, микроРНК.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Ионова Ж. И.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-5795-4006, Сергеева Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0003-2505-5035, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zhanna@ncmed.me

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, мРНК — матриксная рибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска, *VDR* — рецептор витамина D, NF-κB — ядерный фактор каппа-бета.

Рукопись получена 22.12.2020

Рецензия получена 13.01.2021

Принята к публикации 04.02.2021



Для цитирования: Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4251. doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease

Ionova Zh. I., Sergeeva E. G., Berkovich O. A.

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death and disability in developed countries. Using traditional risk factors for CAD, it is possible to predict the likelihood of acute coronary events in no more than 50% of cases. Therefore, the study of influence of genetic and epigenetic factors on the development of CAD is extremely important. Research in recent years has shown that vitamin D deficiency is a new risk factor for atherosclerosis and immune inflammation. Vitamin D implements protective effects against immune inflammation through receptors in the vascular wall. A single nucleotide polymorphism of the vitamin D receptor (*VDR*) gene is a potential risk factor for CAD associated with low vitamin D levels. *VDR* expression correlates with the expression of pro-inflammatory cytokines and is regulated by microRNAs — microRNA-125a-5p, microRNA-125b-5p, microRNA-214-3p and microRNA-21. These microRNAs regulate the action, synthesis and metabolism of vitamin D and can themselves be influenced by *VDR* signals through dynamic feedback, which can lead to destabilization of mRNA and inhibition of translation. This literature review highlights the effect of a single nucleotide polymorphism of the *VDR* gene and microRNA on the pathogenetic mechanisms of CAD.

Keywords: coronary artery disease, myocardial infarction, vitamin D receptor, vitamin D, gene polymorphism, cytokines, microRNA.

Relationships and Activities: none.

First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Ionova Zh. I.* ORCID: 0000-0001-5795-4006, Sergeeva E. G. ORCID: 0000-0003-2505-5035, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968.

*Corresponding author: zhanna@ncmed.me

Received: 22.12.2020 **Revision Received:** 13.01.2021 **Accepted:** 04.02.2021

For citation: 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4251. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) и является основной причиной инвалидизации и смертности во всем мире, включая лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Это сложное, мультифакторное и полигенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды [2].

В работах последних лет показано, что традиционные факторы риска (ФР), включая диетические погрешности, ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническую болезнь, дислипидемию, курение и злоупотребление алкоголем, позволяют прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий и осложнений только в 50% случаев [3]. Поэтому крайне актуально исследование новых ФР ИБС, в особенности генетических и эпигенетических [4].

Рядом авторов установлено, что генетический скрининг позволит у 12% пациентов переквалифицировать риск развития ССЗ со среднего на высокий, в связи с чем разработана шкала мультилокусного генетического риска развития заболеваний и их осложнений [5].

Во избежание “потерянной” наследственной предрасположенности к ССЗ, характерной для полигенных заболеваний, помимо генетических факторов, влияющих на риск ИБС, важную роль играет изучение и оценка эпигенетических факторов, ассоциированных с атерогенезом, прежде всего роли микроРНК, представляющих собой малые некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном или посттранскрипционном уровнях [6].

Результатами исследований последних лет показано, что витамин D является не только важнейшим регулятором кальциево-фосфорного обмена, но и играет важную роль в механизмах иммунного воспаления в сосудистой стенке, в патогенезе атеросклеротических изменений [7] и в канцерогенезе [8].

Как в эпидемиологических, так и в лабораторных исследованиях показано положительное влияние витамина D на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [7, 9].

Рецептор витамина D

Рецептор витамина D (VDR) относится к стероидным гормонам. Он необходим для осуществления функций своего лиганда — витамина D, являясь важным регулятором патогенетического пути витамина D, поскольку VDR вовлечен в конверсию сывороточного 25-гидроксивитамина D в активный 1,25-дигидроксивитамин D [10].

VDR состоит из 427 аминокислот и имеет 2 основных функционально значимых домена: N-концевой домен, при помощи которого ядерный рецептор присоединяется к ДНК, и C-концевой домен, не-

обходимый для соединения с лигандом. Известно, что VDR принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов — транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию большого количества генов. Ядерные рецепторы после связывания с лигандами активируются и соединяются в ядре клетки с участками ДНК, локализованными в промоторном регионе таргентных генов [11].

VDR в человеческом организме выявлен во многих органах и тканях: гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиоциты, клетки иммунной системы, почки, кишечник, кости, паращитовидные железы. Повсеместное распространение VDR отражает его плеiotропную биологическую активность [10].

VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС. Это подтверждается результатами исследования Valcheva P, et al. на лабораторных мышах: гладкомышечные клетки сосудов мышей с нокаутированным геном *VDR* активнее продуцировали катепсин D, представляющий из себя фермент с ренин-подобной активностью, и ангиотензин II [12].

В лабораторном исследовании Yao T, et al. показана протективная роль витамина D при смоделированном текущем инфаркте миокарда (ИМ): при стимуляции VDR его лигандами улучшалась сократительная функция сердца и уменьшалась зона ИМ за счёт улучшения функционирования митохондрий, уменьшения повреждений эндоплазматического ретикула и ингибиции апоптоза кардиомиоцитов [13].

Установлено, что VDR оказывает влияние на механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки за счёт подавления процессов неоангиогенеза, который, как известно, предрасполагает к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки. VDR, связываясь с лигандом, подавляет ангиогенез посредством ингибиции продукции сосудистого эндотелиального фактора роста. Кроме этого, витамин D через VDR в культурах эндотелиальных клеток снижает экспрессию адгезивной молекулы тромбоцитов (CD62p) [14].

Показано, что витамин D снижает экспрессию эндотелина, тканевого фактора и эпидермального фактора роста гладкомышечными клетками, которые имеют VDR на своей поверхности. Это препятствует миграции гладкомышечных клеток и замедляет рост атеросклеротической бляшки [15].

Полиморфизм гена *VDR*

В исследованиях последних лет установлено, что единичный нуклеотидный полиморфизм гена *VDR* является потенциальным ФР ИБС, связанным с низким

уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [16, 17].

Ген *VDR* был открыт Baker AR, et al. в 1988 году [18]. Этот ген расположен в хромосоме 12 (12q12-14) и включает в себя по меньшей мере 5 промотерных регионов, генерирующих несколько тканево-специфических транскрипций, 8 экзонов, кодирующих белок, и 6 не-транслируемых экзонов с альтернативным сплайсингом [19]. Ген *VDR* имеет вес 100 тыс. пар оснований.

В настоящее время обнаружено >470 типов единичного нуклеотидного полиморфизма гена *VDR*, среди них 4 полиморфизма FokI (rs10735810), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236) были тщательно изучены на предмет их влияния на различные физиологические и патологические фенотипы, такие как рак, СД, болезнь Паркинсона, ИМ и ИБС [19-21].

Полиморфные варианты гена *VDR* могут потенциально влиять на экспрессию *VDR* и стабильность мРНК *VDR* [7].

FokI полиморфизм гена *VDR* локализуется во втором экзоне пятого кодона [22] и характеризуется заменой тимина на цитозин в иницирующем кодоне ATG→ACG. Среди множества различных видов полиморфизма гена *VDR* данный полиморфизм является единственным не связанным с другими полиморфизмами гена *VDR*, а также единственным полиморфизмом, который приводит к двум различным белковым продуктам *VDR* [23].

Минорная f (T) аллель данного гена кодирует протеин полной длины из 427 аминокислот, при этом инициация трансляции возникает на первом ATG сайте, в то время как у носителей F (C) аллеля трансляция начинается со второго стартового кодона ATG во втором экзоне. Таким образом, F (C) аллель кодирует укороченный на 3 аминокислоты протеин, который в 1,7 раз эффективнее длинного для трансактивации генов-мишеней за счет более активной транскрипции [7]. Следовательно, FF генотип гена *VDR* может играть существенную роль в развитии ИБС косвенно через развитие дефицита витамина D [7].

Эти данные подтверждены также анализом 20 клеточных линий фибробластов, в котором было выявлено, что укороченный протеин, кодируемый F аллелью, активнее взаимодействует с транскрипционным фактором за счёт особых генетических эффектов в зоне промотера таргетных генов. Таким образом, некоторые промотерные участки таргетных генов для *VDR* чувствительны к этим зависимым от генотипа различиям в активности [8].

Результаты исследований связи FokI полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. He L, Wang M [16] показали связь между FokI полиморфизмом гена *VDR* и ИБС в китайской популяции, но при этом Pan XM, et al. [22] при исследовании, проведенном также в китайской популяции, подобной связи не обнаружили. Это может

быть объяснено небольшим объемом выборок обследованных. Shanker J, et al. при исследовании в индийской популяции также не выявили ассоциации между FokI полиморфизмом гена *VDR* и ИБС [23]. Возможно, это связано с особенностями распределения полиморфных вариантов гена *VDR* в различных популяциях.

Результаты исследований Hossein-Nezhad A, et al. показали, что дефицит витамина D встречается реже у пациентов с FF генотипом гена *VDR*, что подразумевает защитную роль F аллеля в развитии ИБС [9].

Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа Lu S, et al., проведенного в 2016г. Авторы показали, что у носителей FF генотипа гена *VDR* отмечалось снижение риска ИБС на 19% [7].

TaqI, ApaI и BsmI полиморфизмы гена *VDR* взаимосвязаны и локализуются между восьмым и девятым экзонами в 3-концевом регионе гена *VDR*, содержащем микросателлитные последовательности разной длины — короткой (S) и длинной (L), что может оказывать влияние на трансляционную активность и стабильность мРНК *VDR* [16].

Выделяют 3 основных гаплотипа гена *VDR* с различной активностью [16]:

- 1) baT гаплотип — выявляется у 48% популяции;
- 2) BAт гаплотип — встречается в 40% случаев;
- 3) bAt гаплотип — встречается существенно реже.

Не было выявлено различий между гаплотипами в отношении регуляции стабильности матричной РНК. Выявлена лишь тенденция для BAт гаплотипа к экспрессии более высоких уровней матричной РНК в моноцитах по сравнению с уровнем экспрессии у носителей baT гаплотипа [16].

По результатам проспективного исследования DIABHYCAR установлено, что bAt гаплотип гена *VDR* (AAC) был связан с повышенным риском ИБС у пациентов с диабетом 2 типа. Этот эффект был не зависим от влияния других известных ФР ССЗ [24].

BsmI и ApaI полиморфизмы гена *VDR* контролируют экспрессию белков за счет регуляции стабильности матричной РНК и локализуются в 8 интроне 3-регуляторного региона. Это наиболее характерно для рецепторов стероидных гормонов, которые содержат большие регуляторные регионы. У пациентов — носителей BB и Bb генотипов гена *VDR* отмечалась более высокая распространенность артериальной гипертензии. Была отмечена связь bb/Aa генотипа с ишемическим инсультом [25].

В арабской популяции El-Barbary AM, et al. обнаружили связь bb генотипа гена *VDR* и атеросклеротического поражения сосудов [26], в то время как Al-Ghamdi AS, et al. [27] сообщили об отсутствии связи данного генотипа с ИБС в Саудовской Аравии. Небольшое количество обследованных пациентов может частично объяснить противоречивые результаты.

При стратифицированном анализе BsmI полиморфизма гена *VDR* по этническому признаку было вы-

явлено повышение риска ИБС в европейской популяции у носителей *b* (A) аллеля на 23% по сравнению с носителями *B* (G) аллеля. При этом у носителей *bb* (AA) и *Bb* (AG) генотипов риск ИБС был на 56% и 20% выше, чем у носителей *BB* (GG) генотипа [28].

В азиатской популяции не выявлено ассоциации *BsmI* полиморфизма *VDR* с риском ИБС. Это может быть связано с тем, что аллели данного полиморфизма расположены между 8-ым интроном и 9-ым экзоном гена *VDR*, который имеет несбалансированное сцепление в различных этнических группах [28].

ApaI полиморфизм гена *VDR* влияет на стабильность матричной РНК [29]. Поскольку *VDR* играет важную роль в передаче сигналов витамина D, можно предположить, что *ApaI* полиморфизм гена *VDR* также может влиять на риск ИБС либо за счет изменения чувствительности рецептора к лигандам, либо за счет ген-генных взаимодействий или влияний окружающей среды на гены.

Носительство *Aa* (CA) генотипа гена *VDR* ассоциировалось со снижением риска ИБС у больных СД 2 типа, и, вероятно, данный генотип может быть связан с низким риском ИБС, но для подтверждения этого требуется проведение более крупных исследований [24].

TaqI полиморфизм гена *VDR* был описан в 1994г [28]. Он обусловлен заменой тимина на цитозин в 352 кодоне. Это приводит к замене кодона AUU (изолейцин) на AUG (метионин) [10]. По результатам метаанализа, *tt* генотип связан с повышенным риском ИБС в диапазоне от 14% до 27% в различных исследованиях [30].

Результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. Так, например, результаты метаанализа, проведенного Alizadeh S, et al., не показали связи *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* полиморфизмов гена *VDR* с риском ИБС [30], что может быть связано с различной встречаемостью вышеуказанных генотипов в различных этнических и расовых группах. Например, встречаемость *f* аллеля (*FokI* полиморфизм) гена *VDR* была реже среди африканцев, чем среди азиатов, тогда как *B* аллель *BsmI* полиморфизма гена *VDR* имеет более низкую встречаемость у азиатов, чем у европейцев и африканцев [16]. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные встречаемости *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqI* полиморфизмов гена *VDR* и их связи с риском ИБС и особенностями её клинического течения в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Prabhakar P, et al. в своем исследовании не установили связи между носительством различных генотипов *ApaI* и *TaqI* полиморфизма гена *VDR* и развитием ишемического инсульта. У обследованных — носителей *ff* генотипа гена *VDR*, риск ишемического инсульта повышался в 2,97 раз, у носителей *Ff* генотипа — в 1,52 раза. Гомозиготное носительство *f* ал-

леля гена *VDR* ассоциировалось с повышением уровня общего холестерина. Носительство *bb* генотипа гена *VDR* повышало риск ишемического инсульта в 1,76 раз. Кроме этого, авторами установлено, что лица с дефицитом витамина D (при его уровне в плазме крови <20 мг/мл) также имеют повышенный риск возникновения ишемического инсульта [31].

TaqI, *ApaI* и *BsmI* полиморфизмы гена *VDR* могут влиять на экспрессию мРНК *VDR* и способствовать снижению уровня витамина D у пациентов с ИБС. Хотя генетические факторы вносят существенный вклад в изменчивость циркулирующих уровней витамина D, при этом наследуемость оценивается в 30-40% [28]. Несбалансированность связей наблюдалась только в данных трех полиморфизмах гена *VDR*, и они находились в одном гапloidном домене с 3-регуляторным доменом. Гапloidный домен включает 4-9 экзонов и 3-регуляторный домен, что связано с регуляцией экспрессии генов, особенно с регуляцией стабильности мРНК.

По-видимому, у носителей прогностически неблагоприятных генотипов гена *VDR* также отмечается сниженная способность к ингибции сигнального пути NF- κ B. NF- κ B, в свою очередь, пролонгирует активацию макрофагов и повышает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах, тем самым поддерживая развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [32].

Эпигенетические механизмы регуляции рецептора витамина D

Результаты исследований последних лет показали, что функционирование 80% генома заключается в эпигенетической регуляции экспрессии генов, кодирующих протеины. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, которые являются важнейшими регуляторами экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. МикроРНК — это одноцепочечные молекулы-регуляторы 30% всех генов. Они имеют специфическую, напоминающую шпильку, структуру, длину от 19 до 24 нуклеотидов, которые образуются из более длинных РНК-предшественников [6]. МикроРНК подавляют экспрессию генов, кодирующих протеины на стадии посттранскрипции за счёт неполной гибридизации с 3-регуляторной нетранслируемой областью мРНК, которая имеет комплементарные сайты.

МикроРНК представляют из себя эффективные посттранскрипционные регуляторы генной экспрессии [6]. Они управляют сложными посттранскрипционными регуляторными сетями, необходимыми для регуляции экспрессии генов. Таким образом, микроРНК необходимы для тонкой транскрипционной регуляции экспрессии генов, но они также могут играть различные роли в пролиферации, дифференцировке и функционировании определенных типов клеток.

В организме человека в настоящее время выявлено 1 тыс. микроРНК, 50 из которых, вероятно, связаны с риском ССЗ [29].

МикроРНК, как и цитокины, образуют взаимосвязанную регуляторную систему, которая контролирует апоптоз, пролиферацию, дифференцировку тканей. МикроРНК играют важную роль в нормальной физиологии организма, облегчая экспрессию генов в сложных тканевых системах, но и имеют значение в развитии патологических состояний, включая дисфункцию эндотелия, формирование с последующим разрывом атеросклеротической бляшки [33, 34]. Некоторые микроРНК рассматривают как возможные диагностические маркеры ИБС [6, 34].

Экспрессионная активность гена *VDR* может модулироваться как самим витамином D, так и другими факторами, играющими важную роль в эпигенетических модификациях, такими как микроРНК [35].

Регуляторные сети микроРНК особенно важны для сигнальных молекул, к которым относится витамин D, оказывающих плеiotропное действие на различные органы и ткани организма. В недавних исследованиях показана роль 1,25(OH)D в эпигенетической регуляции генов, особенно в качестве модулятора функции микроРНК [36].

Показано, что экспрессия *VDR* коррелирует с экспрессией таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1, 6 и 8, и может регулироваться микроРНК [36]. Авторы объясняют данную корреляцию тем, что микроРНК могут играть решающую роль в связанных с ожирением изменениях экспрессии *VDR* посредством местного влияния витамина D в развитии локального воспаления в жировой ткани, однако для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие исследования [37].

Как уже ранее упоминалось, витамин D подавляет экспрессию проангиогенной микроРНК-155, которая представляет из себя отрицательный регулятор экспрессии супрессора передачи сигналов цитокинов, путем ингибирования патогенетического пути NF-κB [35].

Потенциальный сайт связывания микроРНК-125b был идентифицирован в 3-нетранслируемой области гена *VDR* человека [38], где локализованы BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмы гена *VDR*, которые потенциально могут оказывать влияние на взаимодействие микроРНК-125b и гена *VDR*. В исследовании на культуре клеток MCF-7 (эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека) установлено, что повышенная экспрессия микроРНК-125b сопровождалась снижением уровня эндогенного белка *VDR* на 40% [38].

Экспрессия *VDR* в висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением отрицательно коррелировала с уровнями микроРНК-125a-5p, микроРНК-125b-5p и микроРНК-214-3p [36].

Сайт связывания микроРНК-21 также расположен в 3-регуляторном домене гена *VDR* [38] и, как и в случае с микроРНК-125b, потенциально может подвергаться влиянию одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VDR*, локализованных в данной области. МикроРНК-21 экспрессируется в эндотелиоцитах и регулирует их функции. Результаты исследований, посвященных поиску роли данной микроРНК в атерогенезе, противоречивы. Lisse TS, et al. в 2013г установили, что при увеличении экспрессии микроРНК-21 в эндотелиоцитах снижается их миграция и пролиферация, что может свидетельствовать об антиангиогенной функции данной микроРНК. Экспрессия микроРНК-21 существенно повышена в атеросклеротических бляшках и макрофагах [30]. Следовательно, повышенная экспрессия микроРНК-21 может указывать на прогрессирующий рост атеросклеротических бляшек.

МикроРНК взаимодействуют с 3-нетранслируемым регионом таргетной мРНК посредством комплементарности с её последовательностями, и в первую очередь подавляют экспрессию генов, вызывая деградацию или ингибирование трансляции транскриптов посредством частичного комплементарного связывания пар оснований с тремя первичными нетранслируемыми или экзонными областями. На функционирование микроРНК также могут повлиять и другие факторы, прежде всего изменения структуры генов — генетические полиморфизмы, амплификация, делеция генов, нарушение процессинга и метилирование [37].

VDR может либо подавлять, либо индуцировать микроРНК посредством двух механизмов:

1) прямой регуляции транскрипции через промотерные последовательности гена *VDR* или гена микроРНК;

2) косвенной регуляции с вовлечением других транскрипционных факторов.

МикроРНК, в свою очередь, могут регулировать действие, синтез и метаболизм витамина D или сами подвергаться влиянию сигналов *VDR* благодаря механизмам динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и/или к ингибции трансляции [30].

Заключение

Таким образом, в последние годы активно исследуется роль генетического полиморфизма гена *VDR* и микроРНК в развитии ИБС и её осложнений. Результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы, что может быть связано с различной встречаемостью вышеуказанных генотипов в различных этнических и расовых группах. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные встречаемости FokI, BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмов гена *VDR* и их связи с риском ИБС и особенностями её клинического течения в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Экспрессия VDR может регулироваться микроРНК-125a-5p, микроРНК-125b-5p, микроРНК-214-3p и микроРНК-21 и иметь отрицательную корреляционную связь с уровнем провоспалительных цитокинов, однако для подтверждения этих данных требуется проведение более крупных исследований. В литературе имеются единичные работы, показавшие, что вышеуказанные микроРНК сами могут подвергаться влиянию полиморфных вариантов гена *VDR* благодаря механизмам

динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и к ингибции трансляции. Поэтому исследование генетических и эпигенетических факторов, регулирующих экспрессию и функционирование VDR, крайне актуально.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ragino Yul, Kuzminykh NA, Sherbakova NA, et al. Prevalence of coronary heart disease (according to epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in a population aged 25-45 years in Novosibirsk. *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):78-84. (In Russ.) Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и её ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):78-84. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
- Gilbert K, Malick M, Madingou N, et al. Metabolites derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids are important for cardioprotection. *Eur J Pharmacol*. 2015;769:147-53. doi:10.1016/j.ejphar.2015.11.010.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLoS One Res*. 2018;13(1):e0190549. doi:10.1371/journal.pone.0190549.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2261-6. doi:10.1161/ATVBAHA.112.301120.
- Zhang B-K, Lai X, Jia S-J. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective. *Discov Med*. 2015;19(103):73-80.
- Lu S, Guo S, Hu F, et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(21):pe3467. doi:10.1097/MD.0000000000003467.
- Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):20. doi:10.1038/s12276-018-0038-9.
- Hosseini-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin d status and vitamin d3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58725. doi:10.1371/journal.pone.0058725.
- Lin L, Zhang L, Li C, et al. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(10):984-95. doi:10.2174/1389203720666190807130504.
- Mazaira GI, Zgajnar NR, Lotufo CM, et al. Nuclear Receptors: A Historical Perspective. *Methods Mol Biol*. 2019;1966:1-5. doi:10.1007/978-1-4939-9195-2_1.
- Valcheva P, Cardus A, Panizo S. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):247-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.911.
- Yao T, Ying X, Zhao Y, et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22:8:633-50. doi:10.1089/ars.2014.5887.
- Tay HM, Yeap WH, Dalan R, et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. *Faser J*. 2020;34(8):11133-42. doi:10.1096/fj.20200822R.
- Martinez-Moreno JM, Herencia C, Montes de Oca A, et al. Cardiomyocyte-Specific Vitamin D modulates tissue factor and protease-activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*. 2016;30(3):1367-76. doi:10.1096/fj.15-272872.
- 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;8:6224-9.
- Abu EI, Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms (Taql and Apal) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015;35:391-5. doi:10.3109/10799893.2014.959593.
- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;85(10):3294-8. doi:10.1073/pnas.85.10.3294.
- Dorsch MP, Nemerovski CW, Ellingrod VL, et al. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(5):439-45. doi:10.1177/1074248413517747.
- Lin C-H, Chen K-H, Chen M-L, et al. 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.
- Rivera-Leon EA, Palmeros-Sanchez B, Llama-Covarrubias IM, et al. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (Taql and Apal) and circulating osteocalcin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):329-33. doi:10.5603/EP.2015.0042.
- Pan XM, Li DR, Yang L, et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2009;28(10):521-5. doi:10.1089/dna.2009.0908.
- Shanker J, Arvind P, Maitra A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study. *Coronary artery disease*. 2011;22(5):324-32. doi:10.1097/MCA.0b013e3283472a57.
- Ferrarezi DAF, Bellili-Muñoz N, Dubois-Laforge D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: The DIABHYCAR prospective study. *Diabetes and Metabolism*. 2013;39(3):263-70. doi:10.1016/j.diabet.2012.11.004.
- Shikh EV, Milotova NM. The role of polymorphism of the VDR gene encoding the vitamin D receptor in the pathogenesis of arterial hypertension. *Biomedicine*. 2009;1:55-67. (In Russ.) Ших Е.В., Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2009;1:55-67.
- El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and its association with atherosclerosis. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2015;42:145-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.011.
- Al-Ghamdi AS, Lyer AP, Gull M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular disease in saudi population. *Indian Journal of Applied Research*. 2017;7(5):601-4.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-7.
- Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. MicroRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Therapeutic Archives*. 2016;10:87-92. (In Russ.) Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. и др. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Терапевтический Архив*. 2016;10:87-92. doi:10.17116/terarkh20168687-92.
- Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and MicroRNAs in Bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2013;23(3):195-214. doi:10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2013007147.
- Prabhakar P, Majumdar V, Kulkarni GB, Christopher R. Genetic variants of vitamin D receptor and susceptibility to ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456(2):631-6. doi:10.1016/j.bbrc.2014.12.007.
- Huang Z, Zhang Y, Li H, et al. Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF-κB pathway activation through RPS3. *Cell Death and Disease*. 2019;10(936). doi:10.1038/s41419-019-2177-x.
- Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int*. 2015;682857. doi:10.1155/2015/682857.
- Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, et al. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One*. 2014;9(11):e11537. doi:10.1371/journal.pone.0111537.
- Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3):135. doi:10.3390/nu8030135.
- Jonas MI, Kurylowicz AA, Bartoszewicz Z, et al. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals Is Regulated by miRNA and Correlates With the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5272. doi:10.3390/ijms20215272.
- Zhou Q, Luo L, Wang X, Li X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimers disease and its mechanism. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182485. doi:10.1042/BSR20182485.
- Mohri T, Nakajima M, Takagi S. MicroRNA Regulates Human Vitamin D Receptor. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1328-33. doi:10.1002/ijc.24459.