

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.15:618.1

Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста

Т. Л. Каронова^{1,2}, О. Д. Беляева^{1,2}, А. А. Быстрова^{1,2},
А. Т. Андреева¹, А. А. Козырева¹, Е. В. Цветкова¹,
Д. А. Бурмистрова¹, А. А. Костарева¹, Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Андреева Алена Тимуровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: arabicaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
09.08.19 и принята к печати 15.10.19.

Резюме

Актуальность. Исследования последних лет показали, что как дефицит витамина D, так и носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D могут быть ассоциированы с увеличением фракций атерогенных липидов крови. Однако результатов отечественных исследований в данной области практически нет. **Цель исследования** — оценить уровень липидов в сыворотке крови у женщин с разным уровнем обеспеченности витамином D — носителей различных полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (гена *VDR*). **Материалы и методы.** В исследование включено 697 женщин в возрасте от 35 до 55 лет (в среднем $43,5 \pm 0,3$ года). Оценивались данные антропометрического (масса тела, рост, окружность талии), лабораторного (липидный спектр, уровень 25 (ОН)D) и молекулярно-генетического (полиморфизмы *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) гена рецептора витамина D (ген *VDR*)) исследований. **Результаты** проведенного исследования показали высокую встречаемость недостатка и дефицита витамина D, абдоминального ожирения и дислипидемии у женщин позднего репродуктивного возраста. Не обнаружено различий между концентрацией 25 (ОН)D в сыворотке крови у женщин-носителей rs1544410 (*BsmI*), rs7975232 (*ApaI*), rs731236 (*TaqI*) и rs2228570 (*FokI*) вариантов гена *VDR*. Установлено, что носители GG (BB) генотипа *BsmI* полиморфизма (rs1544410) гена *VDR* имеют более высокий уровень триглицеридов по сравнению с носителями A (b) аллеля — GA, AA (Bb, bb) генотипами. А для женщин-носителей генотипов TT (AA) и TG (Aa) *ApaI* полиморфизма (rs7975232) гена *VDR* характерен повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в отличие от носителей генотипа GG (aa) данного гена. **Заключение.** Проведенное исследование выявило ассоциации между низким уровнем обеспеченности витамином D и холестерином липопротеинов высокой плотности, а также показало атерогенные изменения липидного спектра крови у женщин-носителей GG (BB) генотипа полиморфизма *BsmI* (rs1544410), а также TT (AA) и TG (Aa) генотипов полиморфизма *ApaI* (rs7975232) гена *VDR*.

Ключевые слова: 25(OH)D, дефицит витамина D, ген рецептора витамина D (*VDR*), дислипидемия

Для цитирования: Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Быстрова А.А., Андреева А.Т., Козырева А.А., Цветкова Е.В., Бурмистрова Д.А., Костарева А.А., Шляхто Е.В. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567

Lipids profile in vitamin D insufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene

T. L. Karonova^{1,2}, O. D. Belyaeva^{1,2}, A. A. Bystrova^{1,2},
A. T. Andreeva¹, A. A. Kozyreva¹, E. V. Tsvetkova¹,
D. A. Burmistrova¹, A. A. Kostareva¹, E. V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alena T. Andreeva,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.
E-mail: arabicaa@gmail.com

Received 9 August 2019;
accepted 15 October 2019.

Abstract

Background. Recent studies have demonstrated possible association between vitamin D deficiency and atherogenic dyslipidemia. However, there are practically no results from Russian investigations in this field. **Objective.** To assess serum lipids in women carrying various vitamin D receptor (*VDR*) gene variants. **Design and methods.** The study included 697 women aged between 35 to 55 years (mean age 43,4 ± 0,3 years). Anthropometric data including height, waist circumference, body mass index were measured. Serum lipid profile, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and four *VDR* gene polymorphisms *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236), and *FokI* (rs2228570) were evaluated. The **results** showed high prevalence of abdominal obesity, dyslipidemia, vitamin D insufficiency/deficiency in the study group and 2,6 increased risk of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol reduction in women with vitamin D deficiency. There were no differences in serum 25(OH)D between *VDR* genotypes. GG (BB) genotype carriers of *BsmI* (rs1544410) demonstrated higher triglyceride levels than subjects with GA, AA (Bb, bb) genotypes. Women with TT (AA) и TG (Aa) genotypes of *ApaI* (rs7975232) had higher total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels compared to GG (aa) genotype carriers. **Conclusions.** The study revealed the associations between low vitamin D status and decreased HDL cholesterol as well as between *BsmI* (rs1544410) and *ApaI* (rs7975232) *VDR* genotypes and atherogenic dyslipidemia.

Key words: 25(OH)D, vitamin D deficiency, vitamin D receptor (*VDR*) gene, dyslipidemia

For citation: Karonova TL, Belyaeva OD, Bystrova AA, Andreeva AT, Kozyreva AA, Tsvetkova EV, Burmistrova DA, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Lipids profile in vitamin D insufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567

Введение

Хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности среди населения. Так, в 2016 году инфаркты и инсульты унесли жизни 15 миллионов человек. Одним из основных факторов, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является наличие дислипидемии [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2012–2013 годах, примерно треть обследованных жителей Северо-Западного региона РФ имела различные нарушения липидного профиля (увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) [2, 3].

Наличие дислипидемии, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, является показанием к назначению медикаментозной терапии. В настоящее время гиполипидемическая терапия представлена широким спектром лекарственных препаратов. Несмотря на многообразие гиполипидемической терапии и доказанную эффективность, необходимость пожизненного приема, развитие клинически значимых побочных эффектов на фоне терапии, а также стоимость ряда лекарственных препаратов существенно ограничивают высокую приверженность рекомендованному лечению. В связи с этим до настоящего времени продолжается поиск новых факторов, способных предупредить развитие дислипидемий, приводя к снижению уровня атерогенных фракций липидов [1].

К новым факторам в последние годы стали относить уровень обеспеченности витамином D и генетически обусловленное состояние его рецепторов. Являясь секостероидным гормоном, предшественники которого синтезируются в коже под действием ультрафиолетового (УФ) излучения В типа или поступают с пищей или добавками, он проходит сложный путь поэтапного гидроксилирования в печени, почках, а также в других тканях и органах с образованием конечной активной формы. Так, колекальциферол (витамин D₃) в основном образуется в эпидермисе при ультрафиолетовом облучении (длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерола, и только 20% поступает с пищей или с добавками в виде моно- или поливитаминных комплексов. Эргокальциферол (витамин D₂) поступает только с пищей или добавками, и его наибольшее количество выявлено в печени, дрожжах, молочных продуктах (сливочное масло, сливки, сметана), а также в желтках яиц. Обе формы витамина D являются предшественниками и не обладают метаболической активностью. При попадании в кровь витамин D₂ и витамин D₃ в комплексе с белком, связывающим витамин D (VDBP),

транспортируются в печень, где под воздействием ферментов гидроксилаз CYP2R1 (в микросомах) и CYP27A1 (в митохондриях) происходит первый этап гидроксилирования в 25-м положении с образованием 25-гидроксиколекальциферола [25(OH)D₃] и 25-гидроксиэргокальциферола [25(OH)D₂]. Далее комплекс 25(OH)D/VDBP транспортируется в почки, где после взаимодействия с рецепторами клеток проксимальных канальцев — мегалином и кубилином 25(OH)D реабсорбируется из клубочкового фильтрата и под воздействием фермента 1-альфа гидроксилазы митохондрий (CYP27B1) проходит второй этап ферментативного гидроксилирования в 1-м положении. В результате образуется гормон витамин D, кальцитриол, — 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D), который связывается с рецепторами витамина D (VDR) и осуществляет свои биологические эффекты, изменяя транскрипционную активность различных генов, в том числе участвующих в метаболизме жиров [4].

Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D, определяющийся как уровень 25(OH)D в крови ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл), или генетически детерминированное состояние его рецепторов (в частности, носительство полиморфных вариантов *FokI* полиморфизма (rs2228570) гена *VDR*), могут быть ассоциированы с увеличением уровня ХС ЛПНП и снижением уровня ХС ЛПВП, а также с развитием дислипидемии в целом [5]. Однако данные зарубежных и отечественных работ остаются противоречивыми [6]. Все это делает необходимым проведение дальнейших исследований, в том числе проспективных и интервенционных, для уточнения вклада дефицита витамина D в формирование дислипидемий.

Цель настоящего исследования — оценить уровень липидов в сыворотке крови у женщин-носителей различных полиморфных вариантов гена *VDR*.

Материалы и методы

В период с 2008 по 2012 годы на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России в исследование включены 697 практически здоровых женщин европеоидной расы в возрасте 35–55 лет, длительно (более 10 лет) проживающих в Санкт-Петербурге и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались женщины в менопаузе, женщины, регулярно употреблявшие медикаментозные препараты, содержащие витамин D, имеющие патологию эндокринной системы (сахарный

диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия, гипогонадизм, гиперпаратиреоз), а также женщины с артериальной гипертензией 2–3-й степени и/или на регулярной антигипертензивной терапии, с наличием в анамнезе ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, врожденных или приобретенных пороков сердца, миокардитов, сердечной недостаточности, получающие любую гиполипидемическую терапию. Критериями не включения также являлись наличие патологии желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, патологии почек и печени с нарушением функции, онкологических заболеваний в анамнезе в течение последних 5 лет, прием глюкокортикостероидов.

Всем женщинам было проведено антропометрическое обследование с измерением роста (м), массы тела (кг), окружности талии (см) и расчетом индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²).

Показатели липидного спектра — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП — оценивались стандартным ферментативным методом с использованием набора реактивов для анализатора Roche Diagnostics Cobas Integra 400 (Germany). По формуле Фридвальда произведен расчет концентрации ХС ЛПНП.

Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), за абдоминальное ожирение (АО) принимали показатели окружности талии равные или более 80 см, за дислипидемию — повышение значений ОХС более 5,2 ммоль/л, или уровня ТГ более 1,7 ммоль/л, или уровня ХС ЛПНП более 2,5 ммоль/л, или снижение уровня ХС ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л.

Оценка уровня 25(ОН)D в сыворотке крови проводилась иммунохемилюминесцентным мето-

дом на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). За дефицит витамина D принимался уровень 25(ОН)D < 50 нмоль/л (20 нг/мл), за недостаточность — от 50 до 75 нмоль/л, за нормальный уровень обеспечения витамином D принималась концентрация, равная или превышающая 50 нмоль/л (30 нг/мл) [7].

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови производилось при помощи метода фенольной экстракции. Полиморфизмы *Apal* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) гена *VDR* оценивались методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. После рестрикции определялись следующие генотипы *BsmI* (BB, Bb, bb), *Apal* (AA, Aa, aa), *TaqI* (TT, Tt, tt) и *FokI* (FF, Ff, ff). Генотипирование было выполнено у 454 из 697 включенных в исследование женщин.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v7 (StatSoft, США). Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, а характеристики групп описывались с помощью среднего $\pm$ стандартного отклонения (при нормальном распределении). Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Проводился анализ встречаемости качественных показателей с помощью критерия χ^2 . Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (OR). Также проводился регрессионный анализ. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$ [8].

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ И СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Показатель	Группа		
	АО (–) n = 171	АО (+) n = 526	p
ОХС, ммоль/л	5,11 $\pm$ 1,12	5,45 $\pm$ 0,93	< 0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,10 $\pm$ 1,62	3,55 $\pm$ 1,11	< 0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,56 $\pm$ 0,37	1,42 $\pm$ 0,37	< 0,05
ТГ, ммоль/л	0,95 $\pm$ 0,50	1,32 $\pm$ 0,74	< 0,001
25 (ОН)D, нмоль/л	52,2 $\pm$ 19,93	46,62 $\pm$ 19,48	< 0,05
Статус витамина D			
Дефицит, n (%)	88 (51)	342 (65)	нз
Недостаток, n (%)	61 (36)	147 (28)	нз
Норма, n (%)	22 (13)	37 (7)	нз

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — различия незначимы.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН
С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D**

Показатели липидного спектра сыворотки крови	Уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови (нМоль/л)			
	Норма ≥ 75 (1)	Недостаток от 50 до 75 (2)	Дефицит < 50 (3)	P
ОХС, мМоль/л	$5,40 \pm 0,08$	$5,20 \pm 0,10$	$5,18 \pm 0,06$	нз
ХС ЛПНП, мМоль/л	$3,20 \pm 0,17$	$3,38 \pm 0,12$	$3,19 \pm 0,07$	нз
ХС ЛПВП, мМоль/л	$1,69 \pm 0,08$	$1,53 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,03$	$p_{1-3} < 0,01$
ТГ, мМоль/л	$1,12 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — различия незначимы.

Результаты

Среди 697 обследованных женщин в возрасте от 35 до 55 лет (в среднем $43,5 \pm 0,3$ года) АО выявлено у 526 человек (75,5%), в то время как показатель окружности талии менее 80 см имела 171 (24,5%) женщина. При оценке показателей липидного спектра крови нарушения метаболизма липидов были диагностированы у 485 человек. Увеличение уровня ОХС выявлено у 342 обследованных женщин (49,0%), увеличение уровня ХС ЛПНП — у 443 (63,6%), гипертриглицеридемия — у 163 (23,4%), снижение уровня ХС ЛПВП — у 224 женщин (32,2%).

Установлено, что уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ был выше, а уровень ХС ЛПВП ниже у женщин с АО по сравнению со значениями данных показателей у женщин без АО (табл. 1).

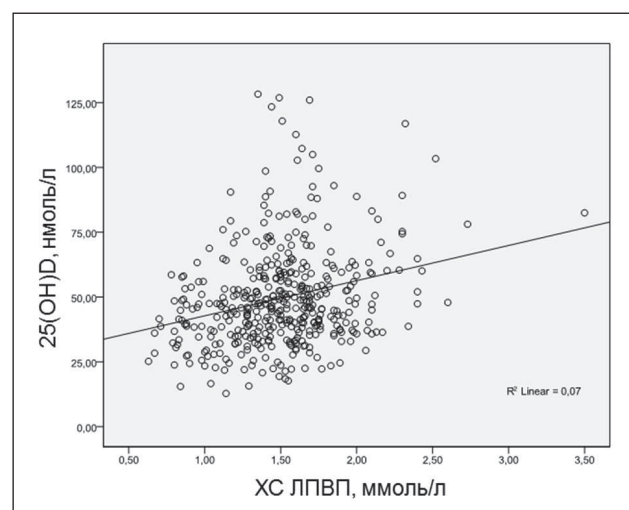
Проведенный линейный регрессионный анализ показал, что на содержание ХС ЛПВП и ТГ наибольшее влияние оказывали такие показатели, как ИМТ ($R^2 = 0,13$, $p < 0,001$ и $R^2 = 0,08$, $p < 0,001$ соответственно) и окружность талии ($R^2 = 0,13$, $p < 0,001$ и $R^2 = 0,11$, $p < 0,001$ соответственно).

Установлено, что нормальный уровень 25(ОН)D в крови имели пятьдесят девять женщин (9,4%), в то время как его недостаток или дефицит был выявлен у 90,6% обследованных. Концентрация 25(ОН)D была ниже в группе женщин с АО, однако дефицит витамина D с одинаковой частотой был представлен у лиц с АО и без него. При проведении сравнения показателя 25(ОН)D в зависимости от ИТМ установлено, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением в отличие от лиц с нормальной массой тела дефицит витамина D был представлен более часто ($\chi^2 = 4,32$, $p < 0,05$ и $\chi^2 = 6,29$, $p < 0,05$ соответственно).

В соответствии с данными, представленными в таблице 2, женщины с дефицитом витамина D имели более низкие значения ХС ЛПВП по сравнению

с лицами с нормальным уровнем обеспеченности витамином D, что было подтверждено в ходе проведения регрессионного анализа, результаты которого установили связь между уровнем 25(ОН)D и содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови ($R^2 = 0,07$, $p = 0,0008$) (рис.). Несмотря на статистические различия в уровне ТГ при различном уровне обеспеченности витамином D, результаты линейного регрессионного анализа не выявили связи между концентрацией 25(ОН)D, уровнем ТГ или других атерогенных липопротеинов ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что наличие или отсутствие связей прослеживалось независимо от наличия у женщин АО.

Рисунок. Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и 25(ОН)D в сыворотке крови (результаты линейного регрессионного анализа)



Примечание: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

При определении риска дислипидемии в зависимости от уровня обеспеченности витамином D был выявлен ряд закономерностей. Установлено, что при

Таблица 3

**РИСК НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ
У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D**

Параметр	Уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови (нМоль/л) ОШ [95 % ДИ]		
	Норма ≥ 75	Недостаток 50–75	Дефицит < 50
Снижение ХС ЛПВП	1	2,16 [0,88–5,32]	2,60 [1,04–6,49]
Повышение уровня ТГ	1	1,29 [0,55–3,05]	1,40 [0,58–3,38]
Повышение уровня ХС ЛПНП	1	0,58 [0,22–1,14]	0,64 [0,45–1,23]

Примечание: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ВАРИАНТОВ RS7975232, RS1544410, RS731236 И RS2228570 ГЕНА VDR
В ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Частоты генотипов различных вариантов гена VDR (%)			
rs7975232 (<i>ApaI</i>)	TT (<i>AA</i>)	TG (<i>Aa</i>)	GG (<i>aa</i>)
n = 454	25,1	54,9	20,0
rs1544410 (<i>BsmI</i>)	GG (<i>BB</i>)	GA (<i>Bb</i>)	AA (<i>bb</i>)
n = 449	24,3	57,7	18,0
rs731236 (<i>TaqI</i>)	TT (<i>TT</i>)	TC (<i>Tt</i>)	CC (<i>tt</i>)
n = 454	45,1	42,7	12,2
rs2228570 (<i>FokI</i>)	CC (<i>FF</i>)	CT (<i>Ff</i>)	TT (<i>ff</i>)
n = 402	28,4	50,5	21,1

дефиците витамина D риск снижения ХС ЛПВП увеличивается в 2,60 раза (отношение шансов и 95-процентный доверительный интервал — ОШ [95 % ДИ]: 2,60 [1,04–6,49]), в то время как риск повышения ТГ и ХС ЛПНП остается таким же, как при нормальном уровне обеспеченности витамином D (табл. 3).

Таким образом, среди выявленных нарушений липидного спектра крови только снижение уровня ХС ЛПВП было ассоциировано с наличием дефицита витамина D.

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования показали, что встречаемость и распределение генотипов *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) полиморфизмов гена *VDR* у обследованных женщин соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (табл. 4).

Результаты исследования не выявили различий между концентрацией 25 (ОН)D в сыворотке крови у женщин-носителей *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) вариантов гена *VDR*. В то же время были выявлены значимые различия в показателях липидограммы. Так, наиболее высокий уровень ТГ был характерен

для лиц с GG (*BB*) генотипом *BsmI* полиморфизма (rs1544410) гена *VDR* по сравнению с носителями A (*b*) аллеля (GA, AA (*Bb*, *bb*) генотипы). Также у лиц с генотипами TT (*AA*) и TG (*Aa*) *ApaI* полиморфизма (rs7975232) гена *VDR* уровень ОХС и уровень ХС ЛПНП были более высокими, чем у носителей генотипа GG (*aa*) данного гена (табл. 5).

Обсуждение

Известно, что нарушения липидного метаболизма играют ключевую роль в развитии атеросклероза. Выявление факторов, способствующих формированию атерогенных изменений липидного спектра крови, является неотъемлемой частью профилактической медицины, направленной на предупреждение развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокую встречаемость АО и недостатка/дефицита витамина D среди женщин. Необходимо отметить, что ожирение, особенно абдоминального типа, является фактором риска развития как дислипидемии, так и дефицита витамина D. Результаты нашей работы показали, что атерогенные изменения липидного спектра крови, такие как гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП и снижение

уровня ХС ЛПВП, были чаще в группе пациенток с АО по сравнению с женщинами, имеющими нормальные значения окружности талии. При анализе уровня обеспеченности витамином D установлено, что дефицит витамина D чаще встречался у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, однако встречаемость дефицита витамина D не зависела от наличия или отсутствия АО. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, продемонстрировавших высокую частоту дефицита витамина D, а также

нарушений липидного обмена у больных ожирением [9, 10].

В последние годы получены данные о наличии взаимосвязи между дефицитом витамина D и развитием атерогенных изменений липидного спектра крови. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D и дислипидемии у пациентов с ожирением, существует мнение, что именно ожирение является связующим звеном между низким уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, повышением ТГ и ХС ЛПНП [9]. Од-

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И 25(ОН)D
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR**

Параметр	VDR генотипы и аллели			
rs7975232 (<i>ApaI</i>)				
	ТТ	TG (<i>Aa</i>)	GG (<i>aa</i>)	A аллель
ОХС, ммоль/л	5,49 ± 0,15 [#]	5,53 ± 0,08 [#]	5,14 ± 0,15	5,52 ± 0,07 [#]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,47 ± 0,13 [#]	3,37 ± 0,07	3,25 ± 0,12	3,54 ± 0,06 [#]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,05	1,37 ± 0,03	1,36 ± 0,05	1,38 ± 0,02
ТГ, ммоль/л	1,46 ± 0,10	1,32 ± 0,05	1,40 ± 0,05	1,36 ± 0,05
25 (ОН)D, нмоль/л	54,39 ± 3,31	48,88 ± 2,42	49,86 ± 4,27	51,11 ± 1,96
[#] p < 0,05 в сравнении с <i>aa</i> генотипом				
rs1544410 (<i>BsmI</i>)				
	GG (<i>BB</i>)	GA (<i>Bb</i>)	AA (<i>bb</i>)	<i>b</i> аллель
ОХС, ммоль/л	5,44 ± 0,14	5,37 ± 0,07	5,56 ± 0,13	5,40 ± 0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44 ± 0,12	3,44 ± 0,06	3,60 ± 0,14	3,45 ± 0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,04	1,39 ± 0,02	1,36 ± 0,10	1,38 ± 0,02
ТГ, ммоль/л	1,54 ± 0,09*	1,28 ± 0,04	1,40 ± 0,08*	1,32 ± 0,04**
25 (ОН)D, нмоль/л	49,72 ± 2,57	48,68 ± 1,96	48,31 ± 3,18	50,05 ± 1,95
* p < 0,05 в сравнении с <i>Bb</i> генотипом, **p < 0,05 в сравнении <i>BB</i> генотипом				
rs731236 (<i>TaqI</i>)				
	ТТ (<i>TT</i>)	TC (<i>Tt</i>)	CC (<i>tt</i>)	
ОХС, ммоль/л	5,48 ± 0,08	5,35 ± 0,07	5,61 ± 0,22	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,53 ± 0,08	3,39 ± 0,07	3,58 ± 0,19	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38 ± 0,03	1,37 ± 0,03	1,36 ± 0,47	
ТГ, ммоль/л	1,35 ± 0,05	1,31 ± 0,06	1,48 ± 0,13	
25 (ОН)D, нмоль/л	48,29 ± 2,27	49,88 ± 1,98	50,33 ± 3,60	
p > 0,05				
rs2228570 (<i>FokI</i>)				
	CC (<i>FF</i>)	CT (<i>Ff</i>)	TT (<i>ff</i>)	
ОХС, ммоль/л	5,42 ± 0,12	5,47 ± 0,09	5,33 ± 0,11	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40 ± 0,06	3,59 ± 0,08	3,41 ± 0,13	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,04	1,34 ± 0,03	1,35 ± 0,21	
ТГ, ммоль/л	1,33 ± 0,07	1,38 ± 0,05	1,33 ± 0,08	
25 (ОН)D, нмоль/л	51,45 ± 4,21	47,53 ± 3,56	45,90 ± 2,85	
p > 0,05				

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

нако выявленные нами ассоциации между низким содержанием 25(OH)D и изменениями показателей липидного спектра крови как у пациентов с АО, так и у лиц с нормальной массой тела позволяют предполагать наличие других, в том числе и генетических механизмов, опосредующих данную взаимосвязь, как было установлено в ранее проведенных исследованиях [11].

Для объяснения наличия связи между низким уровнем обеспеченности витамином D и дислипидемией ранее был предложен ряд гипотез. Так, с учетом наличия общего субстрата у холестерина и колекальциферола в виде 7-дегидрохолестерина предполагается, что продолжительность воздействия солнечного света, а именно УФ-лучей В-типа, помимо влияния на синтез предшественников витамина D, может оказывать стимулирующее действие на синтез холестерина, увеличивая концентрацию последнего. Доказательством этого могут быть результаты, опубликованные D. S. Grimes и соавторами (1996), которые, основываясь на эпидемиологических данных, показали, что концентрация холестерина в крови растет с удаленностью от экватора и с уменьшением продолжительности получаемого солнечного света, а также имеет сезонные колебания уровня с наименьшим значением холестерина в течение летнего периода года [12].

Кроме этого, результаты проведенных исследований показали, что дефицит витамина D может быть связан с нарушением функции β -клеток поджелудочной железы и увеличением инсулинорезистентности, которая, бесспорно, оказывает негативное влияние на метаболизм липопротеинов и приводит к увеличению содержания ТГ и снижению уровня ХС ЛПВП.

В рамках еще одной гипотезы рассматривается возможность участия витамина D в синтезе желчных кислот в печени. Так, в исследовании на различных клеточных линиях крыс A. K. Gupta и соавторы (1989) показали, что витамин D ингибирует активность ключевых ферментов (3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы и 14 α -деметилазы ланостерола) синтеза холестерина. В результате снижения ингибирующего влияния на ферменты в условиях дефицита витамина D может наблюдаться повышение уровня холестерина [12].

По данным нашей работы, установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и низкими значениями ХС ЛПВП независимо от наличия или отсутствия у обследованных женщин АО. Также было показано, что при низком уровне обеспеченности витамином D риск снижения ХС ЛПВП увеличивается в 2,6 раза. Выявленные нами закономерности

согласуются с данными, полученными в результате клинических и экспериментальных исследований [14]. Среди возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, рассматривается участие витамина D в регуляции обратного транспорта холестерина. Так, в экспериментальной работе K. Yin и соавторы (2015) обнаружили, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением уровня ХС ЛПВП и способствует прогрессированию атеросклероза за счет нарушения обратного транспорта холестерина, опосредованного АТФ-связывающим кассетным транспортером A1 (ATP-binding cassette (ABC) sub-family A member 1 transporter, ABCA1) и печеночным X-рецептором (liver X receptor, LXRs). Было показано, что 1,25(OH)₂D способствует формированию ХС ЛПВП в клетках гепатобластомы, а в пенистых клетках, полученных из макрофагов моноцитарного ряда THP-1, увеличивает экспрессию LXRs, ABCA1, белка-транспортера ABCG1 (ABC sub-family G member 1 transporter), обеспечивающего перенос холестерина из внутриклеточного матрикса на зрелые частицы ЛПВП, повышает отток холестерина и поляризует макрофаги до фенотипа M2 с уменьшенной экспрессией воспалительных цитокинов при липополисахаридной стимуляции [15]. Также необходимо учитывать и возможность под влиянием витамина D модификации экспрессии гена аполипопротеина A-I (apo A-I). Дополнительно к вышесказанному считается, что 1,25(OH)₂D вызывает повышение активности CYP27A1 в печени через VDR-зависимую сигнализацию киназы, фосфорилирующей N-концевой фрагмент транскрипционного фактора гена c-Jun (c-Jun-N-terminal-kinase, JNK 1,2), стресс-активирующей протеинкиназы, которая играет ведущую роль в активации пути обратного транспорта холестерина (LXRs / ABCA1 / ABCG1) [16].

В нашей работе не выявлено взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и содержанием ТГ и ХС ЛПНП. Подобные результаты получены и другими исследователями, однако в ряде работ показано, что дефицит витамина D ассоциирован с повышением уровней ТГ и ХС ЛПНП [17]. Несоответствия результатов исследований могут быть отчасти обусловлены точностью оценки параметров липидного спектра крови, что определяет целесообразность применения прямых методов измерения концентрации ХС ЛПНП и богатых триглицеридами частиц, а также особенностями исследуемых популяций.

Взаимосвязь витамина D с развитием атерогенных дислипидемий может быть обусловлена и влиянием генетических факторов, среди которых рассматриваются полиморфные варианты гена рецептора

витамина D (ген *VDR*). Установлено, что rs1544410 (*BsmI*), rs7975232 (*ApaI*) и rs731236 (*TaqI*) полиморфизмы, локализованные в 3'-нетранслируемой области *VDR* гена, отвечают за стабильность мРНК и экспрессию рецепторов витамина D, в то время как rs2228570 (*FokI*) полиморфизм локализован вблизи промоторного региона и регулирует активность гена *VDR* посредством замены аминокислотной последовательности в молекуле белка. Результаты исследований относительно вклада молекулярных механизмов в развитие изменений показателей липидного спектра крови носят противоречивый характер. В ряде работ показано, что носительство полиморфных вариантов гена *VDR* ассоциировано с метаболическими нарушениями в условиях дефицита витамина D [18, 19], в других исследованиях данные взаимосвязи не были подтверждены [20]. Так, в исследовании, проведенном U. Tworowska-Bardzińska и соавторами (2008), у носителей *BsmI* (BB генотип) полиморфизма гена *VDR* был выявлен только более высокий уровень ХС ЛПНП, в то время как отсутствовали связи между носительством генотипов и антропометрическими параметрами, характеризующими метаболический синдром, и показателями метаболизма глюкозы.

Проведенное нами исследование выявило различия в показателях липидного спектра крови и повышение фракций атерогенных липопротеинов у носителей *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) полиморфизмов гена *VDR*. Так, носители генотипа GG (BB) *BsmI* полиморфизма (rs1544410) имели более высокий уровень ТГ, а носители TT (AA) и TG (Aa) генотипов *ApaI* полиморфизма (rs7975232) имели более высокие значения ОХС и ХС ЛПНП. Подобные результаты были получены и другими исследователями, где гетерозиготные носители полиморфизма *FokI* (Ff) имели более высокую концентрацию ТГ и более низкую концентрацию ХС ЛПВП, чем лица с FF и ff генотипами [18].

Следует отметить, что все предложенные выше механизмы напрямую или опосредованно могут приводить к нарушению липидного обмена у лиц с исходным недостатком и дефицитом витамина D, что подтверждается результатами обследования 20360 субъектов, включенных в 2009–2011 годах в базу данных Very Large Database of Lipids, согласно которым было установлено, что дефицит витамина D ассоциирован как со снижением ХС ЛПВП, так и с повышением уровня атерогенных фракций липопротеинов (ХС ЛПНП, ТГ и ОХС) [17]. В отношении же молекулярно-генетических маркеров большинство экспертов подчеркивают тот факт, что наличие ассоциаций между отдельными полиморфизмами гена *VDR* и метаболическими наруше-

ниями, в том числе и дислипидемией, в основном наблюдается на фоне недостатка и дефицита витамина D. Поэтому ответить на вопрос, являются ли полученные связи истинными или тесно сопряжены с низким уровнем 25 (ОН)D, без проведения масштабных популяционных исследований до настоящего времени невозможно.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили представление о высокой распространенности АО, дислипидемии и дефицита витамина D у женщин в возрасте 35–55 лет, проживающих в Северо-Западном регионе РФ. Полученные данные продемонстрировали наличие ассоциации между полиморфными вариантами гена *VDR* и атерогенными изменениями липидного спектра крови в условиях недостатка и дефицита витамина D.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: focus on old and new drugs. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(1):10. doi:10.3390/pharmacy6010010
2. Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67 [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotar OP et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62–7. doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67. In Russian].
3. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных регионах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian J Cardiol*. 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62. In Russian].
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
5. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:109275. doi:10.1155/2015/109275
6. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*. 2012;126(3):270–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077875

7. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. doi:10.14341/probl201662460-8 [Pigarova EA, Rozhinskaya IY, Belaya ZE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of Endocrinology. 2016;62(4):60–84. doi:10.14341/probl201662460-8. In Russian].

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of programs STATISTICA. M.: MediaSfera, 2000. 312 p. In Russian].

9. Azevedo FR, Caramelli B. Hypovitaminosis D and obesity — coincidence or consequence. Eur Endocrinol. 2013;9(2):128–131. doi:10.17925/EE.2013.09.02.128

10. Каронова Т. Л., Гринева Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). Остеопороз и остеопатии. 2013;3:3–7. doi:10.14341/osteo201333-7 [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation (St. Petersburg and Petrozavodsk). Osteoporosis and Bone Diseases. 2013;3:3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. In Russian].

11. Papandreou D, Hamid ZTN. The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. Dis Markers. 2015;2015:580474. doi:10.1155/2015/580474

12. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. QJM. 1996;89(8):579–589.

13. Gupta AK, Sexton RC, Rudney H. Effect of vitamin D3 derivatives on cholesterol synthesis and HMG-CoA reductase activity in cultured cells. J Lipid Res. 1989;30(3):379–86.

14. Sarmiento-Rubiano LA, Angarita Ruidiaz JA, Suarez Dávila HF, Suarez Rodríguez A, Rebollo-Cobos RC, Becerra JE. Relationship between serum vitamin D levels and HDL cholesterol in postmenopausal women from Colombian Caribbean. J Nutr Metab. 2018;2018:9638317. doi:10.1155/2018/96383170

15. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(11):2432–2442. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306132

16. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. Biomed Res Int. 2014;121254:13 doi:10.1155/2014/121254

17. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. J Clin Lipidol. 2016;10(1):72–81. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.006

18. Schuch NJ, Garcia VC, Vivolo SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. Nutr J. 2013;12:96. doi:10.1186/1475-2891-12-96

19. Al-Hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Al-Bogami SM, Shami AA, Al-Askary AA, Alomery AM et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. Electron Physician. 2017;9(10):5427–5433. doi:10.19082/5427

20. Tworowska-Bardzińska U, Lwow F, Kubicka E, Łaczmanski Ł, Jedrzejuk D, Dunajska K et al. The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric

and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2008;24(9):514–518. doi:10.1080/09513590802302985

Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, врач-эндокринолог, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, врач-кардиолог, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: olgad.bel@gmail.com, ORCID: 0000–0002–5349–2227;

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: abystrova@inbox.ru, ORCID: 0000–0002–0904–8575;

Андреева Алена Тимуровна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, аспирант кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология», e-mail: arabicaa@gmail.com;

Козырева Александра Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: klyushina_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–9598–8821;

Цветкова Елена Васильевна — младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бурмистрова Дарья Андреевна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: dashaburrtm@gmail.com, ORCID: 0000–0002–7935–237X;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–9349–6257;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член Президиума РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Северо-Западному, Приволжскому, Северо-Кавказскому, Южному федеральным округам, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-2929-0980.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-1547-0123;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Leading Researcher, Metabolic Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: olgad.bel@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5349-2227;

Anna A. Bystrova, MD, Leading Researcher, Diabetology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Assistant Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: abystrova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0904-8575;

Alena T. Andreeva, MD, Post-Graduate Student, Department of Endocrinology, Junior Researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: arabicaa@gmail.com;

Alexandra A. Kozyreva, MD, Senior Researcher, Molecular Cardiology and Genetics Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: klyushina_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-9598-8821;

Daria A. Burmistrova, MD, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: dashaburrm@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7935-237X;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Molecular Biology and Genetics Institute, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-9349-6257;

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, General Director, Almazov National Medical Research Centre, Head, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, President, Russian Cardiology Society, Chief Cardiologist of St. Petersburg, Chief Freelance Cardiologist of the Ministry of Health of Russia for North-West, Volga Region, North Caucasian, Southern Federal Districts, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-2929-0980.