

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:577.161.2:612.172.1



Варианты гена рецептора витамина D и экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 у больных ишемической болезнью сердца

Ж. И. Ионова¹, О. А. Беркович¹,
О. Д. Беляева¹, М. И. Зарайский²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионова Жанна Игоревна,
кафедра терапии факультетской
с курсом эндокринологии
и кардиологии с клиникой
им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
Минздрава России,
ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
15.04.25 и принята к печати 01.07.25.

Резюме

Актуальность. Защитные эффекты витамина D в отношении атерогенеза реализуются за счет рецепторов витамина D (VDR). Варианты rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК. МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 связываются с 3' регуляторным доменом гена *VDR* и влияют на экспрессию белка VDR. **Цель исследования** — оценить уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 вариантами гена *VDR*. **Материалы и методы.** Генотипы гена *VDR* определены у 766 больных ИБС и у 336 человек без ИБС (группа сравнения) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Экспрессия микроРНК определялась методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Генотипы *ff*, *Ff* и аллель *f* гена *VDR* (rs10735810) чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,001$, $p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно). Носительство генотипа *ff* (rs10735810) гена *VDR* ассоциировано с повышением риска развития ИБС (отношение шансов (ОШ) = 1,80; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 1,30÷2,50, $p = 0,0004$). Генотип *aa* гена *VDR* (rs797532) и *bb* генотип гена *VDR* (rs1544410) встречались чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,008$ и $p = 0,001$). Наличие генотипов *aa* и *bb* гена *VDR* было связано с повышением риска развития ИБС (ОШ = 1,50; 95 % ДИ: 1,11÷2,02, $p = 0,008$, ОШ = 1,77; 95 % ДИ: 1,35÷2,32, $p = 0,001$ соответственно). Уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови выше у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Экспрессия микроРНК-125а была выше у курящих пациентов, чем у некурящих (59,85 (21,69; 73,06) условных единиц экспрессии (УЕЭ) и 32,00 (4,59; 67,85) УЕЭ соответственно; $p = 0,04$). У больных ИБС, имеющих *Tt* генотип гена *VDR* (rs731236), экспрессия микроРНК-214 выше, чем у носителей *tt* генотипа гена *VDR* ($p = 0,03$). У больных ИБС с *aa* генотипом гена *VDR* (rs797532) экспрессия

микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови выше, чем у пациентов с *AA* генотипом гена *VDR* ($p < 0,05$). Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в крови больных ИБС, носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410), выше, чем у имеющих *BB* генотип гена *VDR* ($p < 0,05$). **Заключение.** МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21, генотипы *aa*, *ff*, *bb* гена *VDR* (rs797532, rs10735810 и rs1544410 варианты) представляют собой перспективные маркеры ИБС. Варианты гена *VDR* могут оказывать влияние на уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21.

Ключевые слова: рецептор витамина D, ишемическая болезнь сердца, микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21

Для цитирования: Ионова Ж. И., Беркович О. А., Беляева О. Д., Зарайский М. И. Варианты гена рецептора витамина D и экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2025;31(3):224–237. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2513>. EDN: JWMLNF

Variants of the vitamin D receptor gene and the expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in coronary heart disease

Z. I. Ionova¹, O. A. Berkovich¹,
O. D. Belyaeva¹, M. I. Zaraisky²

¹ Pavlov University, St Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zhanna I. Ionova,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Submitted 15 April 2025;
accepted 1 July 2025.

Abstract

Background. The protective effects of vitamin D in relation to atherogenesis are realized by vitamin D receptors (VDR). Variants rs10735810, rs731236, rs1544410 and rs797532 of the *VDR* gene are involved in regulating the stability of its mRNA. MicroRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 bind to the 3' regulatory domain of the *VDR* gene and affect VDR protein expression. **Objective.** To evaluate the expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in coronary heart disease (CHD) patients with rs10735810, rs731236, rs1544410 and rs797532 variants of the *VDR* gene. **Design and methods.** The genotypes of the *VDR* gene were determined in 766 CHD patients and in 336 people without CHD (comparison group) by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction analysis. MicroRNA expression was determined by real-time PCR. **Results.** The *ff*, *Ff* genotypes and the *f* allele of the *VDR* gene (rs10735810) were more often detected in CHD patients than in the comparison group ($p = 0,001$, $p = 0,03$ and $p = 0,047$, respectively). Carriage of the *ff* (rs10735810) genotype of the *VDR* gene was associated with an increased risk of CHD (odds ratio (OR) = 1,80; 95% confidence interval (CI): 1,30–2,50, $p = 0,0004$). The *aa* genotype of the *VDR* gene (rs797532) and the *bb* genotype of the *VDR* gene (rs1544410) were more common in CHD patients than in the comparison group ($p = 0,008$ and $p = 0,001$). The presence of the *aa* and *bb* genotypes of the *VDR* gene was associated with an increased risk of CHD (OR = 1,50; 95% CI: 1,11–2,02, $p = 0,008$, OR = 1,77; 95% CI: 1,35–2,32, $p = 0,001$, respectively). The expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b

and microRNA-21 in the blood are higher in CHD patients than in the control group ($p < 0,001$). The expression of microRNA-125a was higher in smoking patients than in non-smokers (59,85 (21,69; 73,06) conventional units of expression (UE) and 32,00 (4,59; 67,85) UE, respectively; $p = 0,04$). In CHD patients with *Tt* genotype of the *VDR* gene (rs731236), the expression of microRNA-214 is higher than in carriers of the *tt* genotype of the *VDR* gene ($p = 0,03$). In CHD patients with the *aa* genotype of the *VDR* gene (rs797532), the expression of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in the blood is higher than in patients with the *AA* genotype of the *VDR* gene ($p < 0,05$). The expression of microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21 in the blood of CHD patients, carriers of the *bb* genotype of the *VDR* gene (rs1544410), is higher than in those with the *BB* genotype of the *VDR* gene ($p < 0,05$). **Conclusion.** MicroRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21, genotypes *aa*, *ff* and *bb* of the *VDR* gene (rs797532, rs10735810, and rs1544410 variants), represent promising markers of CHD. Variants of the *VDR* gene can affect the expression levels of microRNA-214, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-21.

Key words: coronary heart disease, vitamin D receptor, microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b, microRNA-214

For citation: Ionova ZhI, Berkovich OA, Belyaeva OD, Zaraisky MI. Variants of the vitamin D receptor gene and the expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in coronary heart disease patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(3):224–237. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2513>. EDN: JWMLNF

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет одно из ведущих заболеваний, которые, несмотря на профилактические меры, определяют высокий уровень смертности [1]. По данным Росстата, Всемирной организации здравоохранения и Европейского кардиологического общества, несмотря на успехи в профилактике, диагностике и лечении, заболеваемость и смертность от ИБС остаются высокими, в том числе и среди людей молодого возраста [2].

У больных ИБС, особенно молодого возраста, помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), важную роль играют генетические факторы [3, 4]. В настоящее время активно изучаются гены системы ядерных рецепторов, к которым относится ген рецептора витамина D (*VDR*) [5]. Установлено, что варианты гена *VDR* могут влиять как на стабильность, активность и коли-

чество белка, так и на экспрессию матричной РНК [6, 7]. Схема гена *VDR* с его известными вариантами представлена на рисунке 1.

Активность экспрессии гена *VDR* модулируется как самим витамином D, так и другими факторами, которые играют ведущую роль в эпигенетических модификациях, в том числе и микроРНК [8].

МикроРНК представляют собой одноцепочечные внутриклеточные молекулы, регулирующие на посттранскрипционном уровне до 30% всех генов. МикроРНК обладают специфической структурой, подобной шпильке, длиной от 19 до 24 нуклеотидов, образуются из более длинных предшественников [9] и при этом не разрушаются РНКазами [10].

На функционирование микроРНК могут влиять изменения структуры генов — полиморфизмы, амплификация, делеция, нарушения процессинга и метилирование [11].

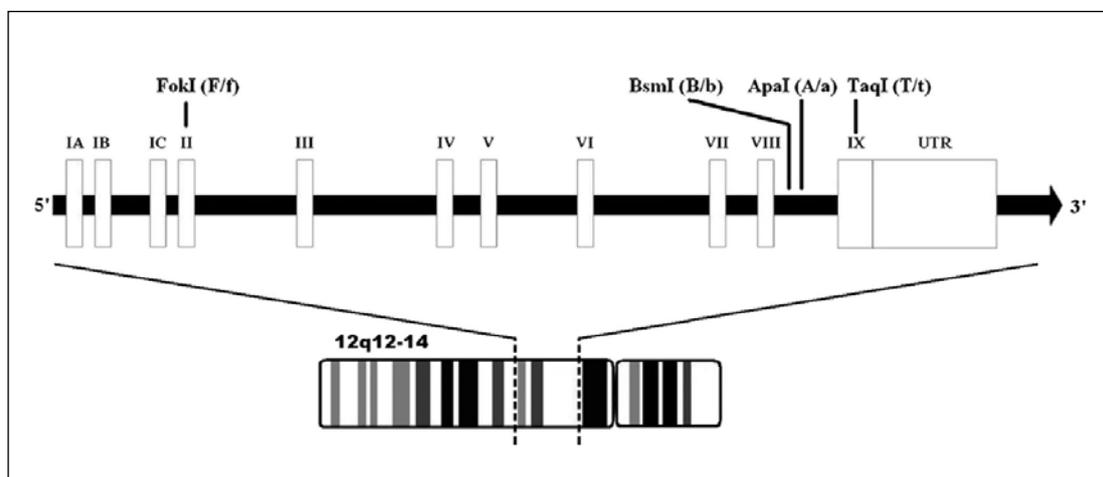


Рисунок 1. Полиморфные сайты гена рецептора витамина D (адаптировано из Gussago C et al., 2016)

Установлено, что некоторые микроРНК могут быть предикторами и диагностическими маркерами ИБС и ее осложнений, участвовать в различных патогенетических механизмах формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки, способствуя активации факторов воспаления и гемокоагуляции [12, 13].

Известно, что сайты связывания микроРНК-125b и микроРНК-125a обнаружены в 3'-нетранслируемой области мРНК VDR [14]. Там же расположены rs731236, rs1544410 и rs797532 варианты гена VDR, которые могут оказывать влияние на взаимодействие микроРНК-125b, микроРНК-125a и гена VDR. Сайты связывания микроРНК-214 и микроРНК-21 также локализованы в 3'-регуляторном домене гена VDR [15] и могут подвергаться влиянию локализованных в этой области одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена VDR.

В связи с этим **целью данного исследования** является оценка уровней экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-21 в плазме крови у больных ИБС с различными вариантами гена VDR (rs10735810, rs731236, rs1544410 и rs797532 варианты).

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (протокол № 275 от 4 сентября 2023 г.). Проведено комплексное клиническое, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование 766 пациентов с диагнозом ИБС, который подтвержден коронароангиографией, 604 (78,9%) мужчины и 162 (21,1%) женщины, в возрасте от 28 до 85 лет (средний возраст — 61,74 ± 9,28 года). У 332 (43,3%) пациентов заболевание дебютировало с развития ИМ, у 434 (56,7%) человек — со стенокардии.

Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия,

полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз [16].

В группу сравнения включены 336 человек без ИБС, среди них 259 (77,1%) мужчин и 77 (22,9%) женщин, в возрасте от 29 до 85 лет (средний возраст — 60,72 ± 11,59 года). Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Произведена оценка традиционных факторов риска ИБС и получено следующее [16]: гипертоническая болезнь (ГБ) установлена у 722 (94,3%) больных ИБС, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) — у 146 (19,1%) обследованных, ожирение или избыточная масса тела — у 588 (76,8%) человек, отягощенный семейный анамнез по ИБС выявлен у 94 больных (12,3%), на момент включения в исследование курили 402 человека (52,5%). У большинства больных ИБС в анамнезе есть сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) — у 497 (65,9%) больных, из которых у 405 (81,5%) больных отмечался один перенесенный ИМ, у 92 (18,5%) — два и более ИМ, 339 (68,2%) больных перенесли ИМ с зубцом Q.

В группе сравнения семейный анамнез ИБС отмечался у 36 (10,7%) человек, курили 155 (46,1%) обследованных, ГБ выявлена у 171 (50,9%) человека, СД 2-го типа — у 37 (11,0%) обследованных, ожирение или избыточная масса тела — у 191 (56,8%) человека.

Такие традиционные факторы риска ИБС, как ожирение или избыточная масса тела ($p = 0,001$), ГБ ($p = 0,001$) и СД 2-го типа ($p = 0,001$), чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения. Встречаемость курения и отягощенного по ИБС семейного анамнеза и курения не различалась у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) у больных ИБС выше, чем в группе сравнения ($28,22 \pm 4,59$ и $26,50 \pm 6,09$ кг/м² соответственно; $p = 0,001$).

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови выполнялось с использованием набора «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол» (Россия). Типирование вариантов гена VDR проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0,2 мМ. В таблице 1 приведены последовательности праймеров, использованные в данной работе, условия рестрикции и принцип идентификации вариантов гена VDR. Праймеры были синтезиро-

ВАРИАНТЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный) Температура отжига	Длина фрагмента амплификации Длины фрагментов рестрикции
rs10735810 FokI	T(f) > C(F)	5-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3 5-ATGGA AACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3 62°C	267 п. н. Вариант T: 197+70 Вариант C: 267
rs1544410 BsmI (PctI)	C(b) > A/G/T(B)	5-GAACCATCTCTCAGGCTCCA-3 5-GCGGGGAGTATGAAGGACAA-3 62°C	352 п. н. Вариант C: 110+242 Вариант A/G/T: 352
rs7975232 ApaI	C(a) > A(A)	5-GTACGTCTGCAGTGTGTTGG-3 5-TGAGGGATGGACAGAGCATG-3 59°C	347 п. н. Вариант C: 123+224 Вариант A: 347
rs731236 TaqI	A(T) > G(t)	5-GTACGTCTGCAGTGTGTTGG-3 5-GACAGAGCATGGACAGGGAG-3 57.5°C	338 п. н. Вариант A: 338 Вариант G: 41+297

ваны в «ДНК-синтез» (Москва, Россия), рестриктазы — производства «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия). После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете.

Экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в плазме крови определялась у 129 больных ИБС в возрасте 63,17 ± 8,57 года, среди них 73 (56,6%) мужчины и 56 (43,4%) женщин, выделенных методом случайной выборки из общей группы больных ИБС, включенных в настоящее исследование. В группе сравнения экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 в плазме крови была определена у 45 человек сопоставимого возраста (62,09 ± 8,79 года, $p > 0,05$), 25 (55,6%) мужчин и 20 (44,4%) женщин.

После выделения тотальной РНК из плазмы крови экспрессию микроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-21 и микроРНК-214 определяли методом обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов фирмы «Синтол» и микроРНК-специфических праймеров на амплификаторе DTlite. Уровень экспрессии исследуемых микроРНК вычислен при помощи стандартной процедуры 2-ΔCt.

Статистический анализ проведен при помощи пакетов специализированных компьютерных программ SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Анализ различия частот в незави-

симых группах проведен с помощью метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычислялось отношение шансов (ОШ) с 95-процентным доверительным интервалом (95% ДИ). Для оценки однородности количественных признаков в разных группах использован тест Шеффе для множественных сравнений и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [17]. За критерий статистической значимости полученных результатов принимали общепринятую величину $p < 0,05$ [17].

Результаты

Генотипы *ff*, *Ff* и аллель *f* rs10735810 варианта гена *VDR* чаще встречались у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения ($p = 0,001$, $p = 0,03$ и $p = 0,047$ соответственно) (табл. 2). Установлено, что носительство генотипа *ff* (rs10735810) гена *VDR* было ассоциировано с повышением риска развития ИБС, по сравнению с имеющими *F* аллель гена *VDR* (ОШ = 1,80; 95% ДИ: 1,30÷2,50, $p = 0,0004$). Среди больных ИБС было меньше людей, имеющих *FF* генотип гена *VDR*, чем в группе сравнения ($p = 0,001$).

Распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* и встречаемость аллелей *T* и *t* гена *VDR* (rs731236 вариант) не различались у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2), что совпадает с результатами ранее проведенных нами исследований на меньшей выборке [16].

Генотип *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) встречался чаще у больных ИБС, чем у обследованных из

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (*FokI*, *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* ВАРИАНТЫ) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Генотипы и аллели гена <i>VDR</i>	Группы обследованных		р-значение
	Больные ИБС (n = 766)	Группа сравнения без ИБС (n = 336)	
<i>FokI</i> (rs10735810)			
<i>FF</i> генотип (n = 335)	193 (25,2%)	142 (42,3%)	0,001
<i>Ff</i> генотип (n = 504)	367 (47,9%)	137 (40,8%)	0,03
<i>ff</i> генотип (n = 263)	206 (26,9%)	57 (16,9%)	0,001
<i>F</i> аллель	0,49	0,63	0,047
<i>f</i> аллель	0,51	0,37	
<i>TaqI</i> (rs731236) вариант			
<i>TT</i> генотип (n = 357)	247 (32,2%)	110 (32,7%)	0,87
<i>Tt</i> генотип (n = 523)	357 (46,6%)	166 (49,4%)	0,39
<i>tt</i> генотип (n = 222)	162 (21,2%)	60 (17,9%)	0,21
<i>T</i> аллель	0,56	0,57	0,89
<i>t</i> аллель	0,44	0,43	
<i>ApaI</i> (rs797532) вариант			
<i>AA</i> генотип (n = 223)	143 (18,7%)	80 (23,8%)	0,05
<i>Aa</i> генотип (n = 566)	387 (50,5%)	179 (53,3%)	0,40
<i>aa</i> генотип (n = 313)	236 (30,8%)	77 (22,9%)	0,008
<i>A</i> аллель	0,44	0,50	0,40
<i>a</i> аллель	0,56	0,50	
<i>BsmI</i> (rs1544410) вариант			
<i>BB</i> генотип (n = 187)	114 (14,9%)	73 (21,7%)	0,006
<i>Bb</i> генотип (n = 469)	311 (40,6%)	158 (47,0%)	0,048
<i>bb</i> генотип (n = 446)	341 (44,5%)	105 (31,3%)	0,001
<i>B</i> аллель	0,35	0,45	0,15
<i>b</i> аллель	0,65	0,55	

Примечание: р — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения (критерий Хи-квадрат).

группы сравнения (p = 0,008). При проведении статистического анализа показано, что наличие генотипа *aa* гена *VDR* было связано с повышением риска развития ИБС по сравнению с носителями *A* аллели данного гена (ОШ = 1,50; 95% ДИ: 1,11÷2,02, p = 0,008).

Среди больных ИБС больше носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410 вариант), чем в группе сравнения (p = 0,001) (табл. 2). Установлено, что

носительство генотипа *bb* гена *VDR* также было ассоциировано с повышением риска ИБС по сравнению с имеющими *BB* и *Bb* генотипы (ОШ = 1,77; 95% ДИ: 1,35÷2,32, p = 0,001).

Экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125b, микроРНК-125a и микроРНК-21 плазмы крови выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения (p = 0,001) (рис. 2).

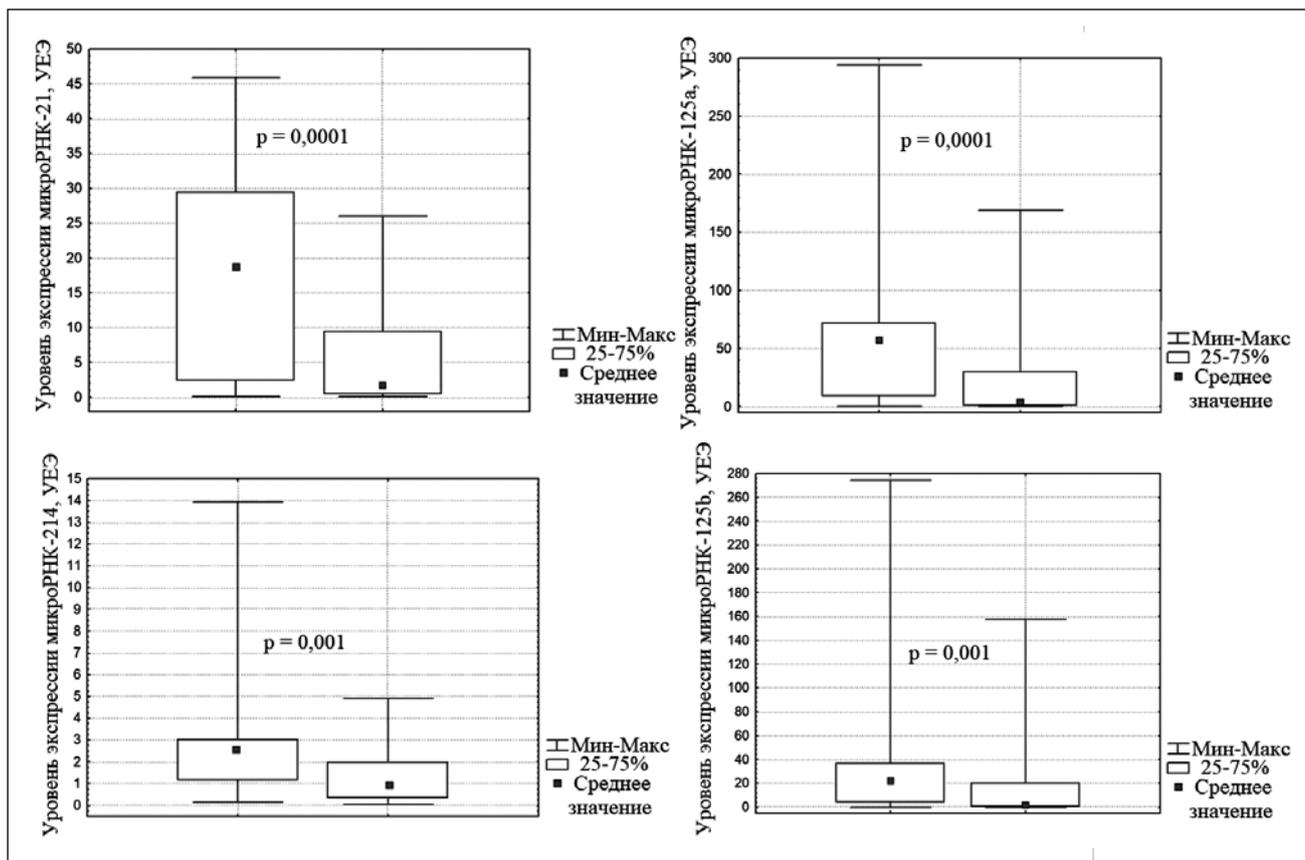


Рисунок 2. Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125б и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и больных без ишемической болезни сердца

Примечание: p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении экспрессии генов микроРНК в группах больных ИБС и сравнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; УЕЭ — условные единицы экспрессии; M — среднее значение; $s.d.$ — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.

У курящих больных ИБС уровень экспрессии микроРНК-21 был выше, чем у некурящих (21,90 (7,97; 31,97) и 6,06 (1,15; 27,90) условных единиц экспрессии (УЕЭ) соответственно; $p = 0,007$). Экспрессия микроРНК-125а была выше у курящих пациентов, чем у некурящих (59,85 (21,69; 73,06) и 32,00 (4,59; 67,85) УЕЭ соответственно; $p = 0,04$). При этом уровни микроРНК-125б и микроРНК-214 не различались у курящих и некурящих пациентов ($p > 0,05$).

Выделена подгруппа пациентов с ранним развитием ИБС, включающая мужчин с возникновением ИБС до 55 лет ($n = 37$) и женщин с развитием заболевания до 65 лет ($n = 32$), и без раннего дебюта ИБС (мужчины с развитием ИБС в 55 лет и старше ($n = 36$) и женщины с возникновением заболевания в 65 лет и старше ($n = 24$)). В группе больных с ранним началом ИБС ($n = 69$) средний возраст на момент включения в исследование был $56,84 \pm 9,30$ года, без раннего начала ИБС ($n = 60$) — $66,77 \pm 6,00$ года.

Уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 выше у больных с ранним дебютом ИБС, чем у пациентов без раннего возникновения ИБС ($p = 0,01$ и $p = 0,045$ соответственно) (табл. 3). Уровни экспрессии микроРНК-125б и микроРНК-125а в плазме крови не различались у больных с дебютом ИБС в различном возрасте (табл. 3).

У больных ИБС, носителей Tt генотипа гена VDR ($rs731236$ вариант) экспрессия микроРНК-214 в плазме крови была выше, чем у носителей генотипа tt гена VDR (2,82 (2,00; 3,07) и 1,68 (0,93; 2,86) УЕЭ, $p = 0,03$). При этом экспрессия микроРНК-214 в плазме крови не различалась у больных ИБС, носителей различных генотипов $rs10735810$ варианта гена VDR ($p > 0,05$). Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21 и микроРНК-125б не различалась у больных ИБС с генотипами TT , Tt и tt гена VDR ($TaqI$ вариант), с генотипами FF , Ff и ff гена VDR ($rs10735810$ вариант) ($p > 0,05$).

УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-21, МИКРОРНК-125А, МИКРОРНК-125В И МИКРОРНК-214
В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ

Группы больных ИБС	Показатели	Уровни экспрессии РНК (УЕЭ)			
		МикроРНК-21	МикроРНК-125а	МикроРНК-125b	МикроРНК-214
Группа больных с ранним развитием ИБС (n = 64)	M ± s. d.	21,27±13,61	54,57±45,71	27,20±23,76	2,81±2,02
	min ÷ max	0,12÷45,85	0,11÷294,07	0,10÷137,19	0,25÷13,00
	Me (LQ; UQ)	21,01 (8,76;34,38)	59,85 (9,85;73,06)	26,90 (8,00;36,61)	2,82 (1,62;3,03)
Группа больных без раннего развития ИБС (n = 65)	M ± s. d.	14,90±14,74	48,33±51,64	22,84±36,95	2,40±2,44
	min ÷ max	0,09÷45,85	0,06÷294,07	0,03÷274,37	0,16÷13,93
	Me (LQ; UQ)	7,97 (1,23;27,86)	43,98 (6,96;68,07)	14,56 (1,41;36,61)	2,41 (0,81;2,98)
p		0,01	0,20	0,06	0,045

Примечание: p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровней экспрессии микроРНК в группах больных ИБС с дебютом заболевания в разном возрасте; ИБС — ишемическая болезнь сердца; M — среднее значение; s. d. — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.

У больных ИБС с генотипом *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 была выше, чем у носителей генотипа *AA* гена *VDR* (20,90 (4,92;34,38) УЕЭ, 62,48 (21,11; 76,48) УЕЭ, 29,19 (6,06; 36,80) УЕЭ, 2,85 (1,68; 3,03) УЕЭ и 7,97 (2,00; 21,90) УЕЭ, 19,06 (5,66; 67,85) УЕЭ, 7,45 (2,83; 22,07) УЕЭ, 1,58 (0,93; 2,83) УЕЭ соответственно; $p < 0,05$).

Экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21 и микроРНК-125b у больных ИБС, носителей *bb* генотипа гена *VDR* (rs1544410 вариант), выше, чем у носителей генотипа *BB* гена *VDR* ($p < 0,05$). У больных ИБС с генотипом *bb* гена *VDR* экспрессия микроРНК-125а в плазме крови была выше, чем у имеющих генотип *Bb* гена *VDR* (63,24 (27,86; 76,48) и 26,78 (4,94; 67,62) УЕЭ соответственно; $p = 0,005$) (рис. 3).

Обсуждение

ИБС до сих пор находится в лидирующей позиции в структуре заболеваемости и смертности населения и в России, и во всем мире [18].

Степень влияния генетических факторов на риск развития ИБС полностью не изучена. R. McPherson и соавторы в 2016 году продемонстрировали, что наследуемость ИБС может быть оценена в пределах от 40% до 60% [19], что предполагает существенную роль генетических факторов в этиологии ИБС. Вместе с традиционными факторами риска, такими как курение, избыточная масса тела, гиподинамия и другие, генетические факторы, связанные с предрасположенностью к ИБС, позволяют улучшить алгоритмы первичной и вторичной профилактики, стратификацию риска и индивидуализированного терапевтического подхода.

В связи с этим исследование генетических и эпигенетических факторов предрасположенности к развитию ИБС является актуальной проблемой кардиологии.

Известно, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* представляют значимый фактор риска ИБС, но конкретные механизмы влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на развитие ИБС и ее осложнений полностью не изучены [5]. В настоящий момент в гене *VDR* идентифицировано более 470 полиморфизмов. Однако наиболее часто изучаемыми вариантами

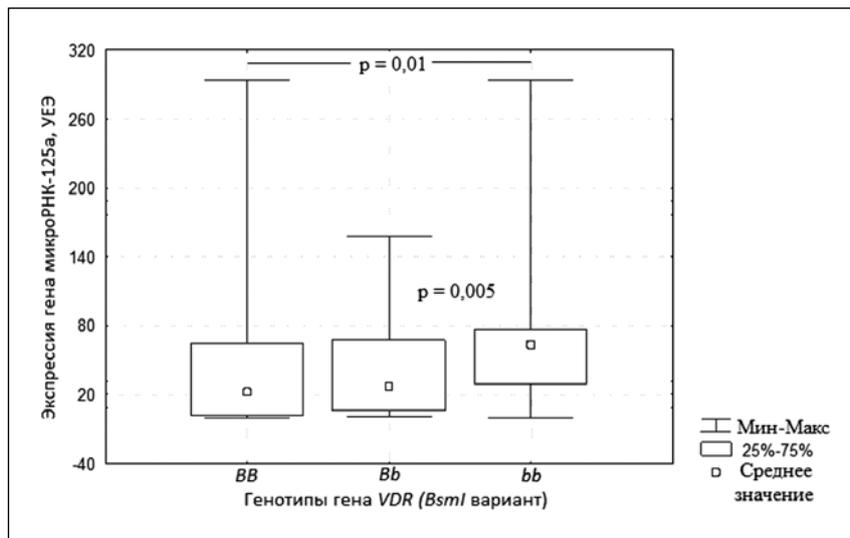


Рисунок 3. Экспрессия микроРНК-125а в плазме крови больных ишемической болезнью сердца с BB, Bb и bb генотипами гена рецептора витамина D (BsmI (rs1544410) вариант)

являются *FokI* (rs2228570), *ApaI* (rs797532), *BsmI* (rs1544410) и *TaqI* (rs731236), часто называемые в честь ферментов рестрикции, с помощью которых они были первоначально выделены. В проведенном нами исследовании произведена оценка распределения генотипов rs10735810, rs731236, rs797532 и rs1544410 вариантов гена рецептора витамина D и уровней экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 у больных ИБС, длительно проживающих в Санкт-Петербурге и в группе сравнения. Распределение генотипов изучаемых в настоящей работе вариантов гена *VDR* соответствовало распределению Hardy–Weinberg, за исключением распределения генотипов rs797532 варианта гена *VDR*, подобное распределение наблюдалось также и в работе M. Abouzid и соавторов, выполненной в 2021 году [20].

Распределение генотипов, изучаемых в данной работе вариантов гена *VDR*, соответствовало распределению генотипов в европейской популяции [21].

Установлено, что rs10735810 вариант гена рецептора витамина D представляет замену тимина на цитозин в первой трансляции иницирующего кодона, что обуславливает замену в последовательности нуклеотидов TGCCTCC[T/C]TCCCTGT). Вариант rs10735810 не связан с другими полиморфными вариантами гена *VDR*, это единственный вариант гена *VDR*, приводящий к двум разным белковым продуктам *VDR* [22].

Показано, что минорная аллель *f* гена *VDR* кодирует белок полной длины из 427 аминокислот, при этом у имеющих аллель *F* трансляция стартует со второго стартового кодона ATG второго экзона.

Следовательно, аллель *F* кодирует укороченный на 3 аминокислоты белок, характеризующийся в 1,7 раза более активной транскрипцией по сравнению с длинным вариантом данного протеина [23].

По полученным данным, *Ff* и *ff* генотипы и аллель *f* гена *VDR* (rs10735810 вариант) чаще выявлялись у больных ИБС, чем в группе сравнения. При этом носительство *ff* генотипа гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС. И напротив, среди больных ИБС было меньше людей, имеющих генотип *FF* гена *VDR*, чем в группе сравнения. Z. M. Karam с соавторами (2024) и D. Rajević с соавторами (2021) получили подобные результаты [24, 25]. X. Yan с соавторами в 2022 году проанализировали результаты 30 проведенных исследований и показали, что наличие *f* аллели rs10735810 варианта гена *VDR* связано с повышенным на 27% риском ИБС по сравнению с имеющими *F* аллель прежде всего у европейцев. Авторы подчеркнули выраженную гетерогенность встречаемости разных генотипов rs10735810 варианта гена *VDR* в различных этнических группах и популяциях [5].

В отличие от варианта rs10735810, rs1544410, rs797532 и rs731236, варианты гена *VDR* локализируются в районе с 3'-регуляторного конца гена и не вызывают его структурные трансформации, но обуславливают нестабильность связей в молекулярной структуре гена *VDR*, что может способствовать нарушению структуры двойной спирали ДНК [5] и тем самым влиять на функции белка *VDR*.

В проведенной работе распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* и встречаемость аллелей *T* и *t* гена *VDR* (rs731236 вариант) у больных ИБС и в группе сравнения не различались. Подобные результаты

получены и в других работах [26, 27]. Однако в ряде исследований выявлена связь *tt* генотипа гена *VDR* (rs731236 вариант) с риском ИБС. Так, D. Rajević с соавторами в 2021 году показали, что *tt* генотип гена *VDR* связан с 3-кратным повышением риска ИМ [25]. X. Yan и соавторы (2022) в метаанализе исследований установили, что наличие *t* аллели гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС на 19% [5].

В нашей работе *aa* генотип гена *VDR* (rs797532 вариант) чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения. Нами показано, что риск ИБС у имеющих генотип *aa* гена *VDR* выше, чем у обследованных, имеющих другие генотипы гена *VDR*, что подтверждается результатами проведенного S. Tabaei и соавторами (2021) метаанализа [21]. Однако по результатам метаанализа 30 исследований, проведенного X. Yan с соавторами (2022), показано, что носительство аллеля *a* гена *VDR* ассоциировано с уменьшением риска ИБС на 7%, а наличие *aa* генотипа гена *VDR* — на 13% по сравнению с риском ИБС у имеющих *A* аллель и *AA* генотип [5]. Вероятно, такая противоречивость результатов объясняется этническими особенностями [5, 19]. Следовательно, последующее изучение rs797532 варианта гена *VDR* в разных популяциях на более крупных выборках представляется актуальным.

Нами установлено, что встречаемость *bb* генотипа (rs1544410 вариант) гена *VDR* выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения, при этом наличие генотипа *bb* гена *VDR* связано с увеличением риска ИБС в 1,77 раза. По нашим данным, среди больных ИБС было меньше носителей *BB* и *Bb* генотипов гена *VDR*, чем в группе сравнения. При этом у имеющих *BB* генотип риск ИБС был ниже, чем у пациентов, имеющих другие генотипы *BsmI* варианта гена *VDR*, что также подтверждается результатами ранее проведенных нами исследований на меньшей выборке [16]. Подобные результаты также получены В. Akhlaghi с соавторами (2023) в популяции жителей Северного Ирана [27]. При анализе вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции установлено увеличение риска ИБС на 23% у имеющих аллель *b* по сравнению с носителями аллели *B* гена *VDR*. При этом у имеющих *Bb* и *bb* генотипы риск ИБС был на 20% и 56% выше, чем у имеющих *BB* генотип [27]. X. X. Yan и соавторы в 2022 году в своем метаанализе продемонстрировали, что наличие *b* аллели гена *VDR* связано с увеличением риска ИБС на 15%, носительство генотипа *Bb* гена *VDR* — на 22%, генотипа *bb* — на 29% [5].

Поскольку некоторые микроРНК могут быть предикторами и диагностическими маркерами ИБС

и ее осложнений, в нашей работе определены уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 у больных ИБС и в группе сравнения. Мы показали, что уровни экспрессии данных микроРНК в плазме крови были выше у больных ИБС, чем в группе сравнения. Полученные нами результаты подтверждаются данными G. Siasos и соавторов (2020), показавших, что повышение уровня микроРНК-21 может быть связано с прогрессированием атеросклероза [28]. Подобные результаты были получены Y. E. Torres-Paz и соавторами (2023) [29].

F. Nappi и соавторы (2023) в своем обзоре, посвященном изучению роли микроРНК в развитии сердечно-сосудистой патологии, разделили микроРНК на функционально значимые и незначимые. С этой точки зрения микроРНК-21 относится к функционально значимым микроРНК [30].

A. Holland с соавторами в 2023 году показали, что повышение экспрессии микроРНК-21 при воздействии неблагоприятных факторов может приводить к нарушению генной регуляции и увеличивать риск развития атеросклероза и ИБС [31]. Курение представляет собой известный фактор риска ИБС. По нашим данным, уровень экспрессии микроРНК-21 был выше у курящих больных ИБС, чем у некурящих.

Более того, F. Nappi и соавторы (2023), анализируя результаты работ, посвященных изучению роли микроРНК в развитии ИБС, предположили, что семейство микроРНК-21/590–5р, микроРНК-126 и микроРНК-451 могут выступать в качестве биомаркера нестабильной стенокардии и ИМ [30].

Установлено, что микроРНК-21 стимулирует воспаление и ремоделирование сосудов после имплантации стента, способствуя развитию рестенозов. Таким образом, следующий шаг в изучении микроРНК может включать эксперименты с лекарственными средствами, которые контролируют экспрессию и уровень микроРНК-21 в плазме, и их последующее применение, что может повысить эффективность современных стентов с лекарственным покрытием [32, 33].

Обнаружено, что семейство микроРНК-125 играет важную роль при таких патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, как ИБС, ИМ с последующим развитием фиброза миокарда и апоптозом кардиомиоцитов, повреждение эндотелиоцитов. При этом в условиях различных патофизиологических процессов одни и те же члены семейства микроРНК-125 могут играть различные роли [34].

Z. Zhaolin с соавторами (2019) в исследовании *in vitro* показали, что при контакте эндотелиаль-

ных клеток с окисленными липопротеинами низкой плотности отмечалась повышенная экспрессия микроРНК-125а с подавлением активности гена TET2 и аномальным метилированием ДНК, активацией провоспалительного фактора NF-κB, воспалительной реакцией и последующим пироптозом [35]. Нами установлено, что уровень экспрессии микроРНК-125а в крови выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения, и у курящих больных ИБС, чем у некурящих. Подобные результаты получили M. Jaguszewski с соавторами (2014) в клиническом исследовании. Авторами показано, что уровень экспрессии микроРНК-125а выше у больных с развитием ИМ, чем у здоровых людей [36].

Результаты работ, посвященных исследованию роли микроРНК-125b в патогенезе ИБС, противоречивы. Так, M. Hueso и соавторы в 2021 году установили, что микроРНК-125b способна подавлять обратный транспорт холестерина из макрофагов, опосредованный липопротеинами высокой плотности, как у человека, так и в эксперименте на мышах [37]. S. Vigili de Kreutzenberg и соавторы в 2022 году в группе больных сахарным диабетом описали активацию экспрессии микроРНК-125b вследствие гипергликемии, что сопровождалось кальцификацией коронарных артерий [38]. G. M. Gager и соавторы в 2022 году установили, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), многососудистым поражением коронарного русла и высокой летальностью отмечались повышенные уровни экспрессии микроРНК-125b [39]. По мнению авторов, 125b может быть использована в качестве диагностического маркера при ИМ [39]. Сопоставимые результаты получены в настоящем исследовании. По нашим данным, уровень экспрессии микроРНК-125b был выше у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения.

В других работах, напротив, продемонстрирован атеропротективный эффект микроРНК-125b. F. Lv с соавторами (2021) показали, что экспрессия микроРНК-125b крови ниже у больных ИБС, чем у здоровых лиц [40]. Y. Zhu и соавторы в 2021 году и Z. Saadatian и соавторы в 2023 году установили, что уровень экспрессии микроРНК-125b был ниже у больных с рестенозом стента, чем у обследованных без рестеноза [41, 42]. Более того, в экспериментальном исследовании «ишемия–реперфузия» показана способность микроРНК-125b оказывать значимый цитопротективный эффект [43]. Согласно данным исследований, микроРНК-125b может ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, подавляя экспрессию белков RASSF1 и KLF3 [44].

По литературным данным, микроРНК-214 связана с развитием ИБС, гипертрофии сердца, ле-

гочной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Воздействуя на различные патогенетические звенья метаболизма миокарда, данная микроРНК потенциально может оказывать как протективное, так и профиброгенное воздействие на миокард, а также способствовать гипертрофии миокарда [45]. S. Eguchi с соавторами в 2019 году показали, что кардиомиоциты захватывают полуживую из стволовых клеток микроРНК-214 путем опосредованного клатрином эндоцитоза при ИМ, что, по мнению авторов, может свидетельствовать об антиапоптотических свойствах микроРНК-214 [46].

В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020] и Европейского кардиологического общества [European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice — 2021] нами выделена подгруппа пациентов с ранним развитием ИБС, которая включает мужчин с началом ИБС в возрасте до 55 лет и женщин с дебютом заболевания в возрасте до 65 лет, и без раннего дебюта ИБС (мужчины с началом ИБС в возрасте 55 лет и старше и женщины с дебютом заболевания в возрасте 65 лет и старше). Нами показано, что уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 плазмы крови выше у больных с ранним дебютом ИБС, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте, что подчеркивает клиническую значимость исследования роли данных микроРНК в патогенезе ИБС.

Известно, что генетические изменения в сайтах связывания микроРНК могут влиять на функционирование VDR. Сайты связывания микроРНК-214, микроРНК-125а микроРНК-125b и микроРНК-21 идентифицированы в 3'-нетранслируемой области мРНК VDR [14], где локализованы rs797532, rs1544410 и rs731236 варианты гена *VDR*, которые потенциально могут влиять на взаимодействие изучаемых микроРНК с геном *VDR*, в связи с чем мы исследовали уровни экспрессии изучаемых микроРНК у больных ИБС, носителей различных генотипов гена *VDR*. В литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению экспрессии данных микроРНК у носителей различных генотипов гена *VDR*, что и определяет научную новизну темы нашего исследования.

По полученным нами данным, у больных ИБС с генотипом *aa* гена *VDR* (rs797532 вариант) экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 выше, чем у больных ИБС, имеющих генотип *AA* гена *VDR*. Также и экспрессия микроРНК-125а, микроРНК-21

и микроРНК-125b в плазме крови больных ИБС, носителей генотипа *bb* гена *VDR* (rs1544410 вариант), выше, чем у имеющих генотип *BB* гена *VDR*. Нами установлено, что у больных ИБС, носителей *Tt* генотипа гена *VDR* (rs731236 вариант), экспрессия микроРНК-214 в плазме крови выше, чем у имеющих *tt* генотип гена *VDR*.

Известно, что генетические изменения в сайтах связывания микроРНК могут влиять на уровень их экспрессии, связывание и функционирование. Известно, что rs797532, rs731236 и rs1544410 варианты гена *VDR* могут быть причиной нестабильности связей в молекулярной структуре гена *VDR*, нарушать структуру двойной спирали ДНК [5] и тем самым приводить к компенсаторной сверхэкспрессии изучаемых микроРНК за счет нарушения их взаимодействия с комплементарными сайтами в гене *VDR*.

Таким образом, *VDR* может способствовать либо подавлению, либо повышению экспрессии микроРНК за счет двух механизмов, к которым относятся прямая регуляция транскрипции через последовательности промоторов гена микроРНК или гена *VDR* и косвенная регуляция с помощью других факторов транскрипции. И напротив, микроРНК могут принимать участие в регуляции действия, синтеза и метаболизма витамина D, а также и сами подвергаться влиянию сигналов *VDR* посредством механизмов динамической обратной связи, что может дестабилизировать мРНК и ингибировать трансляцию [15].

Вариант rs10735810 гена *VDR* локализуется во втором экзоне пятого кодона, где сайты связывания исследуемых микроРНК отсутствуют, и не связан с другими изучаемыми в настоящем исследовании rs731236, rs1544410 и rs797532 вариантами гена *VDR* [23]. Действительно, по нашим данным, экспрессия микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 не различалась у больных ИБС с *FF*, *Ff* и *ff* генотипами гена *VDR* (rs10735810 вариант) ($p > 0,05$), что может быть связано с локализацией данного варианта исследуемого гена вне сайтов связывания исследуемых микроРНК.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что некоторые микроРНК и наличие отдельных вариантов гена *VDR* можно рассматривать как дополнительные факторы риска ИБС, в том числе, и у людей молодого возраста.

Выводы

МикроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21 и генотипы *aa*, *ff* и *bb* гена *VDR* (rs797532, rs10735810, rs1544410

варианты) могут быть перспективными маркерами ИБС, в том числе у людей молодого возраста. Варианты гена *VDR* могут оказывать влияние на уровни экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-21.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Национальный проект «Здравоохранение» // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2018;3(13). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnyy-proekt-zdravoohranenie>
3. National Healthcare Project // ORGZDRAV: News. Opinions. Training. *Bulletin of the VSHOUZ*. 2018;3(13). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnyy-proekt-zdravoohranenie>
4. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *Eur Heart J*. 2023;44(2):89–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac648>
5. Semaev S, Shakhshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: review. *J Pers Med*. 2020;10(4):239. <https://doi.org/10.3390/jpm10040239>
6. Yan X, Wei Y, Wang D, Zhao J, Zhu K, Liu Y, et al. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A trial sequential analysis. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275368>
7. Donda KT, Torres BA, Khashu M, Maheshwari A. Single nucleotide polymorphisms in neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(3):197–209. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220117091621>
8. Alimardani M, Moghbeli M, Rastgar-Moghadam A, Shandiz FH, Abbaszadegan MR. Single nucleotide polymorphisms as the efficient prognostic markers in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2021;21(9):768–793. <https://doi.org/10.2174/1568009621666210525151846>
9. Xiao M, Yang S, Zhou A, Li T, Liu J, Chen Y, et al. MiR-27a-3p and miR-30b-5p inhibited-vitamin D receptor involved in the progression of tuberculosis. *Front Microbiol*. 2022;13:1020542. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1020542>
10. Chen YT, Wong LL, Liew OW, Richards AM. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): The diagnostic value of circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019;8(12):1651. <https://doi.org/10.3390/cells8121651>
11. Aonuma T, Moukette B, Kawaguchi S, Barupala NP, Sepúlveda MN, Frick K, et al. MiR-150 attenuates maladaptive cardiac remodeling mediated by long noncoding RNA MIAT and directly represses profibrotic Hoxa4. *Circ Heart Fail*. 2022;15(4):e008686. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008686>
12. Zhou Q, Luo L, Wang X, Li X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimer's disease and its mechanism. *Biosci Rep*. 2019;39(5): BSR20182485. <https://doi.org/10.1042/BSR20182485>

12. Lozano-Velasco E, Inácio JM, Sousa I, Guimarães AR, Franco D, Moura G, et al. miRNAs in heart development and disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1673. <https://doi.org/10.3390/ijms25031673>
13. Siasos G, Bletsas E, Stampoulou PK, Oikonomou E, Tsigkou V, Paschou SA, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(3):165–173. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
14. Mohri T, Nakajima M, Takagi S. MicroRNA regulates human vitamin D receptor. *Int J Cancer.* 2009;125(6):1328–33. <https://doi.org/10.1002/ijc.24459>
15. Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and MicroRNAs in bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2013;23(3):195–214. <https://doi.org/10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2013007147>
16. Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И., Каронова Т. Л., Полуничева Е. В., Мирошникова В. В. и др. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D. *Ученые записки ИСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(2):41–51. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51>
- Belyaeva OD, Du J, Ionova ZhI, Karonova TL, Polunicheva EV, Miroshnikova VV, et al. The severity of coronary artery defeat in coronary heart disease patients with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2022;29(2):41–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51>
17. 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 the STATISTICA application package. Moscow: MediaSfera, 2000. 312 p. (In Russ.)
18. Кириллова Г. Н., Никитина С. Ю., Харьковская Т. Л., Чумарина В. Ж., Смелов П. А., Агеева Л. И. и др. *Здравоохранение в России.* 2021. Москва: Стат.сб./Росстат, 2021. 171 с.
- Kirillova GN, Nikitina SYu, Kharkovskaya TL, Chumarina VZh, Smelov PA, Ageeva LI, et al. *Healthcare in Russia.* 2021. Moscow: Stat.sb./Rosstat, 2021. 171 p. (In Russ.)
19. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res.* 2016;118(4):564–578. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306566>
20. Abouzeid M, Kruszyna M, Burchardt P, Kruszyna Ł, Głowska FK, Karaźniewicz-Łada M. Vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D status in population of patients with cardiovascular disease — a preliminary study. *Nutrients.* 2021;13(9):3117. <https://doi.org/10.3390/nu13093117>
21. Tabaei S, Motalebnezhad M, Tabaei SS. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD): systematic review and meta-analysis. *Biochem Genet.* 2021;59(4):813–836. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x>
22. 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(4):6224–9.
23. Lu S, Guo S, Hu F, Guo Y, Yan L, Ma W, et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21): e3467. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003467>
24. Karam ZM, Yari A, Najmadini A, Khorasani NN, Attari R, Jafarnejad-Farsangi S, et al. Association of the ESR1 (rs9340799), OLR1 (rs3736234), LIPC (rs2070895), VDR (rs2228570), and CETP (rs708272) polymorphisms with risk of coronary artery disease in Iranian patients. *J Clin Lab Anal.* 2024;38(6): e25026. <https://doi.org/10.1002/jcla.25026>
25. Rajević D, Peršić V, Markova-Car E, Cindrić L, Miškulin R, Žuvić M, Kraljević Pavelić S. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01959-x>
26. Fronczek M, Strzelczyk JK, Osadnik T, Biernacki K, Ostrowska Z. VDR gene polymorphisms in healthy individuals with family history of premature coronary artery disease. *Dis Markers.* 2021;2021:8832478. <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>
27. Akhlaghi B, Firouzabadi N, Foroughinia F, Nikparvar M, Dehghani P. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and BsmI) on the incidence and severity of coronary artery disease: a report from southern Iran. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03155-5>
28. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–55. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
29. Torres-Paz YE, Gamboa R, Fuentesvilla- Álvarez G, Soto ME, González-Moyotl N, Martínez-Alvarado R, et al. Overexpression of microRNA-21–5p and microRNA-RNA-221–5p in monocytes increases the risk of developing coronary artery disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8641. <https://doi.org/10.3390/ijms24108641>
30. Nappi F, Avtaar Singh SS, Jitendra V, Alzamil A, Schoell T. The roles of microRNAs in the cardiovascular system. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14277. <https://doi.org/10.3390/ijms241814277>
31. Holland A, Enrick M, Diaz A, Yin L. Is miR-21 A therapeutic target in cardiovascular disease? *Int J Drug Discov Pharm.* 2023;2(1):26–36. <https://doi.org/10.53941/ijddp.0201003>
32. Mayr M, Zampetaki A, Willeit P, Willeit J, Kiechl S. MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarker discovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):206–14. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300141>
33. Wang D, Deuse T, Stubbendorff M, Chernogubova E, Erben RG, Eken SM, et al. Local MicroRNA modulation using a novel anti-mir-21-eluting stent effectively prevents experimental in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):1945–53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305597>
34. Алиева А. М., Теплова Н. В., Резник Е. В., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Бутенко А. В. и др. Современные представления о роли микроРНК-125 при сердечно-сосудистых заболеваниях: потенциальные биологические маркеры и терапевтические мишени. *Российский медицинский журнал.* 2023;29(4):311–324. <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>
- Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baikova IE, Akhmedova MF, Butenko AV, et al. Current insights into the role of miRNA-125 in cardiovascular disease: potential biological markers and therapeutic targets. *Russian Medicine.* 2023;29(4):311–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf112141>
35. Zhaolin Z, Jiaojiao C, Peng W, Yami L, Tingting Z, Jun T, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):7475–7491. <https://doi.org/10.1002/jcp.27509>
36. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(15):999–1006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh392>
37. Hueso M, Griñán R, Mallen A, Navarro E, Purcheras E, Gomá M, et al. MiR-125b downregulates macrophage scavenger receptor type B1 and reverse cholesterol transport. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112596. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112596>
38. Vigili de Kreutzenberg S, Giannella A, Ceolotto G. A miR-125/Sirtuin-7 pathway drives the pro-calcific potential of myeloid cells in diabetic vascular disease. *Diabetologia.* 2022;65(9):1555–1568. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05733-2>

39. Gager GM, Eyiletten C, Postula M. association between the expression of MicroRNA-125b and survival in patients with acute coronary syndrome and coronary multivessel disease. *J Front Cardiovasc Med.* 2022;8(9):948006. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.948006>

40. Lv F, Liu L, Feng Q, Yang X. Long non-coding RNA MALAT1 and its target microRNA-125b associate with disease risk, severity, and major adverse cardiovascular event of coronary heart disease. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(4):e23593. <https://doi.org/10.1002/jcla.23593>

41. Zhu Y, Zhu Y, Liu Y, Liu Y, Chen X. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 correlates with microRNA-125b/microRNA-146a/microRNA-203 and predicts 2-year restenosis risk in coronary heart disease patients. *Biomark Med.* 2021;15(4):257–271. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0715>

42. Saadatian Z, Mansoori Y, Nariman-Saleh-Fam L, Daraei A, Vahed SZ, Navid S, et al. Peripheral blood mononuclear cells expression of miR-200c, miR-125b, miR-27b, miR-203, and miR-155 in patients with significant or insignificant coronary artery stenosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):18438. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45146-8>

43. Varga ZV, Zvara A, Faragó N, Kocsis GF, Pipicz M, Gáspár R, et al. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(2):216–227. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00812.2013>

44. Xiaochuan B, Qianfeng J, Min X, Xiao L. RASSF1 promotes cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction and is regulated by miR-125b. *J Cell Biochem.* 2020;121(1):489–496. <https://doi.org/10.1002/jcb.29236>

45. Amin MMJ, Trevelyan CJ, Turner NA. MicroRNA-214 in health and disease. *Cells.* 2021;10(12):3274. <https://doi.org/10.3390/cells10123274>

46. Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, Ishihama S, Mori Y, Tsuda T, et al. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction. *J Biol Chem.* 2019;294(31):11665–11674. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007537>

47. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации 2020 (04.09.2022). Утверждены Минздравом РФ. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

48. Stable Ischemic Heart Disease: Clinical Guidelines 2020 (04.09.2022). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.) https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

49. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

Вклад авторов

Ж. И. Ионова — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; О. А. Беркович — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; О. Д. Беляева — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания

рукописи; М. И. Зарайский — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

Z. I. Ionova — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation, writing — original draft, revision and editing; O. A. Berkovich — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; O. A. Belyaeva — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; M. I. Zaryaisky — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Ионова Жанна Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–5349–2227, e-mail: olgad.bel@gmail.com;

Зарайский Михаил Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики СЗГМУ имени И. И. Мечникова, заведующий лабораторией молекулярной диагностики НМЦ РФ по молекулярной медицине ПСПбГМУ имени И. П. Павлова, ORCID 0000–0002–7605–4369, e-mail: mzaraiski@yandex.ru.

Author information

Zhanna I. Ionova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang Pavlov Moscow State Medical University, ORCID 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy # 2 with a Course in Endocrinology and Cardiology at the Clinic Named after Academician G. F. Lang Pavlov Moscow State Medical University, ORCID 0000–0002–5349–2227, e-mail: olgad.bel@gmail.com;

Mikhail I. Zaryaisky, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Medical Genetics, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics, Russian Federation National Medical Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID 0000–0002–7605–4369, e-mail: mzaraiski@yandex.ru.