

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА С3872Т ГЕНА CRP И УРОВНЯ 25-(ОН)-D
НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА**

С.И. Малявская, Г.Н. Кострова*, А.В. Лебедев*, Н.И. Белова**

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Основным маркером системного воспалительного ответа является С-реактивный белок, играющий ведущую роль в процессах атерогенеза и развитии негативных эффектов при сосудистом воспалении. Активность С-реактивного белка зависит от генетических полиморфизмов, среди которых наибольший практический интерес представляет однонуклеотидный полиморфизм С3872Т гена CRP, при котором носители аллеля С имеют более высокие концентрации С-реактивного белка в крови. Уровень системного воспаления подвержен влиянию факторов внешней среды, одним из которых выступает витамин D, способный уменьшать уровень провоспалительных цитокинов и повышать уровень противовоспалительных. Низкий уровень витамина D при воспалительных заболеваниях может быть связан с тем, что воспаление снижает уровень 25-гидроксивитамина D вследствие его повышенного катаболизма при окислительном стрессе, в результате нарушения работы ферментов, метаболизирующих витамин D в печени. Обследованы лица юношеского возраста г. Архангельска: проведен анализ уровня 25-гидроксивитамина D, уровня высокочувствительного С-реактивного белка периферической крови, определен полиморфизм С3872Т гена CRP. Недостаточность витамина D обнаружена у 28 человек (23 %), дефицит выявлен у 42 человек (34 %) и тяжелый дефицит – у 13 человек (11 %) данной выборки. Подавляющее большинство – 82 человека (66 %) – имело концентрации С-реактивного белка менее 1 мг/л, свидетельствующие о низком уровне воспалительного ответа. Результаты исследования показали, что в изучаемой выборке наиболее распространен гетерозиготный вариант гена С3872Т. Носители аллельного варианта С имели более высокие показатели С-реактивного белка, чем носители минорного аллеля Т ($Z = 6,784; p = 0,034$). Уровень С-реактивного белка в группе с концентрацией 25-гидроксивитамина D ниже 30 нг/мл был статистически значимо выше, чем в группе с нормальной его концентрацией ($p = 0,007$). Данное исследование продемонстрировало значимость генетического компонента и алиментарного фактора для уровня С-реактивного белка в крови.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, полиморфизм С3872Т гена CRP, витамин D, 25(ОН)D, хроническое системное воспаление.

Ответственный за переписку: Кострова Галина Николаевна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: kostrovagn@yandex.ru

Для цитирования: Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Белова Н.И. Влияние полиморфизма С3872Т гена CRP и уровня 25-(ОН)-D на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 359–366. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.359

Атеросклероз и его сосудистые осложнения являются основными причинами инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира, в т. ч. и в Российской Федерации. С современных позиций, атеросклероз патогенетически связан с процессом системного хронического воспаления, реализующегося на эндотелии начиная с ранних стадий онтогенеза [1, 2].

Основным маркером системного воспалительного ответа является С-реактивный белок (СРБ). Помимо защитных функций, которые выполняет СРБ, известны его негативные влияния. Показано, что СРБ играет ведущую роль в развитии негативных эффектов при сосудистом воспалении, вызывая не только инициацию и прогрессирование, но и дестабилизацию атеромы [3, 4]. Предполагают, что комплемент и СРБ совместно участвуют в сложных механизмах повреждения ткани.

На сегодняшний день известно несколько вариантов полиморфизма гена СРБ, определяющих его активность. Очевидно, что генетические факторы могут быть связаны с увеличением риска развития сосудистых осложнений [3, 5, 6] вследствие аномальной или преувеличенной воспалительной реакции. Наибольший практический интерес, исходя из ряда исследований, представляет полиморфизм С3872Т гена СРБ, при котором носители аллеля С имеют более высокие концентрации С-реактивного белка в крови.

Долгое время механизмы, обуславливающие индивидуальные базовые уровни СРБ, были неизвестны, хотя существовали указания, что они в значительной степени зависят от индивидуальных генетических особенностей и некоторых внешних факторов, особую роль среди которых, по современным данным, играет витамин D [7, 8], а именно его активная форма – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-(ОН)₂-D), способный выступать и в роли эпигенетического фактора.

В крупных поперечных исследованиях показана взаимосвязь между уровнями 25-(ОН)-D, отражающего обеспеченность ви-

тамином D, и маркерами воспаления [9]. Результаты метаанализа [10] показали, что использование добавок витамина D приводит к значимому снижению уровня СРБ (причем чем выше базальный уровень СРБ, тем более значительно снижение этого уровня после назначения витамина D), однако механизмы данного явления недостаточно изучены [11].

С учетом роли хронического системного воспаления в развитии хронических неинфекционных заболеваний атеросклеротического характера интерес представляют взаимоотношения генетических и алиментарных факторов, влияющих на уровень СРБ. Таким образом, целью данного исследования явилась оценка влияния полиморфизма С3872Т гена СРБ и уровня 25-(ОН)-D на концентрацию СРБ.

Материалы и методы. Выполнено поперечное клинико-лабораторное исследование, в которое были включены 124 человека, из них 31 мужчина (27,6 %), 93 женщины (72,4 %). Возраст выборки составил 18,44±0,25 лет. Анкетирование участников и сбор биологического материала проведены в весенний период 2016 года.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 20 лет, проживание в г. Архангельске (Россия); наличие информированного согласия на участие. Критериями исключения были: наличие на момент обследования острых и/или хронических заболеваний; отказ от участия. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (СГМУ; протокол № 01/02-16 от 03.02.2016). Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации.

В ходе исследования у участников выполнен анализ уровня 25-(ОН)-D, уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ) периферической крови, определен полиморфизм С3872Т гена СРБ. Забор крови осуществлялся с использованием системы Vacutainer (с ЭДТА в качестве антикоагулянта) путем венопункции из локтевой вены в утренние (08:00–09:00) часы (после 12-14-часового голодания).

Количественное определение 25-(ОН)-D в сыворотке крови выполнялось методом иммуноферментного анализа (наборы DRG Instruments GmbH, Германия) с помощью автоматического анализатора Lazurit Automated ELISA System (Dynex Technologies, Inc., США). Пороговое значение чувствительности теста – 1,9 нг/мл. Согласно критериям Международного общества эндокринологов [12], обеспеченность витамином D (рекомендуемый уровень) диагностируется при значении 25-(ОН)-D 30–80 нг/мл, недостаточность – при 20–30 нг/мл, дефицит – при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит – при значении менее 10 нг/мл.

Уровень вЧСРБ в сыворотке крови определялся проводилось методом иммуноферментного анализа (реагенты вЧСРБ фирмы «Вектор-Бест», Россия) с помощью автоматического анализатора Lazurit Automated ELISA System (Dynex Technologies, Inc., США). Оценка уровня вЧСРБ осуществлялась исходя из базовых концентраций. Базовая концентрация СРБ – это стабильно выявляемое количество СРБ у практически здорового лица, а также пациента в отсутствие острого воспалительного процесса или вне обострения хронического заболевания. Накопленные данные о связи концентрации СРБ и сердечно-сосудистых заболеваний позволяют использовать их в кардиологии в качестве прогностического признака при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. При базовых концентрациях СРБ ниже 1 мг/л риск сосудистых осложнений в группах риска минимальный, при 1-2 мг/л – низкий, при 2-3 мг/л – умеренный, выше 3 мг/л – высокий. Концентрации выше 10 мг/л обычно свидетельствуют об имеющемся иммунном или инфекционном воспалительном процессе.

Определение полиморфизма С3872Т гена CRP выполнялось в ходе молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией путем электрофореза в агарозном геле. ПЦР проводилась в термоциклере «Терцик» фирмы «ДНК-технология» (Россия). Электрофорез в

3 %-м агарозном геле проводился в камере для электрофореза BioRad (США). Визуализация результатов электрофореза в геле происходила в гель-документирующей системе Bio-Vision фирмы Vilber Lourmat (Германия). Объектом молекулярно-генетического исследования являлась геномная ДНК, полученная из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью реагентов фирмы «Литех» (Россия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ STATA, Epi Info, EpiTable. Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В зависимости от типа распределения данных числовые значения представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для нормального распределения, медианы (Me) и первого и третьего квартилей [$Q1$ и $Q3$] – для распределения, отличного от нормального. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, представлены в виде доли и 95 %-го доверительного интервала (95%ДИ). При сравнении трех и более независимых групп использовался тест Крускала–Уоллиса, для парных сравнений групп – критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования было определено, что медианная концентрация вЧСРБ в сыворотке крови в выборке составила 0,3 [0,09; 1,23] мг/л.

Концентрация 25-(ОН)-D в выборке – 21,5 [14,8; 28,6] нг/мл. Рекомендуемые показатели витамина D выявлены у 28 лиц (23 %). Недостаточность витамина D обнаружена у 42 человек (34 %), дефицит – у 40 человек (32 %) и тяжелый дефицит – у 13 человек (11 %) данной выборки.

Анализ данных показал, что подавляющее большинство – 82 человека (66 %) – имело уровни СРБ менее 1 мг/л, свидетельствующие о низком уровне воспалительного ответа. Однако обращает на себя внимание, что повышенный (более 3 мг/л) уровень СРБ выявлен у

12 обследованных (10 %), из них более 5 мг/л – у 6 человек (5 %); уровень от 1 до 3 мг/л отмечен у 24 человек (19 %).

Следующим этапом исследования явился анализ распространенности полиморфизма С3872Т гена CRP (rs1205). Полиморфный маркер С3872Т расположен в 3'-нетранслируемой области гена CRP; таким образом, его функциональная значимость остается неясной. Одно из возможных объяснений влияния данного полиморфизма на экспрессию гена CRP – это изменение стабильности мРНК [3].

Исследование показало следующую распространенность генотипов гена CRP в изучаемой выборке, %: С3872С – 34,8 [26,9; 43,35]; С3872Т – 46,4 [37,6; 55,0]; Т3872Т – 18,8 [13,0; 26,0]. Таким образом, наиболее распространен был гетерозиготный вариант гена С3872Т.

Оценку статистической значимости различий уровня СРБ в сыворотке крови в группах аллельных вариантов гена CRP проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Анализ выявил, что носители аллельного варианта С имели более высокие показатели СРБ (рис. 1), чем носители минорного аллеля Т ($Z = 6,784$; $p = 0,034$).

Сравнение уровней концентрации СРБ в группах с различной обеспеченностью витамином D показало (рис. 2), что уровень СРБ в группе с концентрацией 25-(ОН)-D ниже 30 нг/мл был

статистически значимо выше, чем в группе с нормальной концентрацией 25-(ОН)-D ($p = 0,007$).

Средние уровни 25-(ОН)-D в группе с концентрацией СРБ ниже 1 мг/л были выше, чем в группах с концентрацией СРБ от 1 до 3 мг/л и более 3 мг/л ($23,8(\pm 12,3)$; $21,7(\pm 9,23)$; $19,1(\pm 10,6)$) при отсутствии статистически значимых различий.

Обсуждение. Анализ полиморфизма гена CRP выявил, что носители аллельного варианта С имели более высокие показатели СРБ, чем носители минорного аллеля Т. Подобные данные представлены в ряде публикаций: «дикий» аллельный вариант С полиморфизма С3872Т гена CRP сопровождается высокой продукцией СРБ и активацией макрофагально-моноцитарной системы. В то же время известно, что у носителей мутантного аллеля Т гена CRP наблюдается сниженная продукция CRP [5, 6].

Полученные нами результаты о более высокой концентрации СРБ в группе с низкой обеспеченностью витамином D совпадают с литературными данными о влиянии уровня витамина D на интенсивность воспалительного ответа. Отношения уровня витамина D и воспалительной реакции рассматриваются с двух позиций: одни авторы считают, что воспаление снижает уровень 25-(ОН)-D [13–15] вследствие его повышенного катаболизма при окислительном стрессе в результате

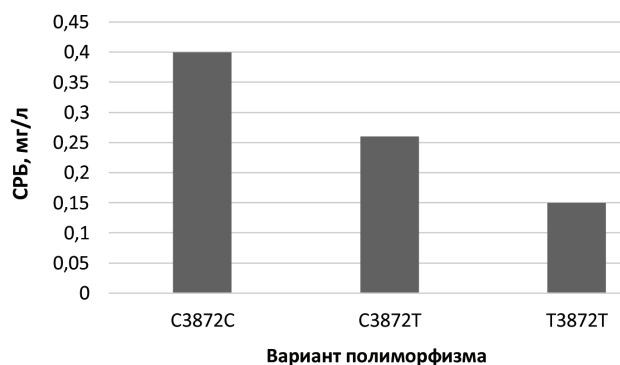


Рис. 1. Зависимость уровня СРБ в сыворотке крови от полиморфизма гена CRP у молодых людей г. Архангельска

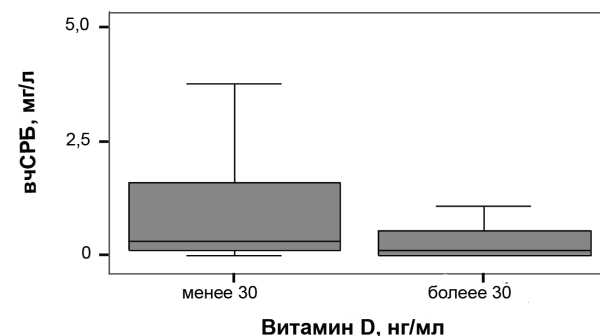


Рис. 2. Зависимость уровня СРБ в сыворотке крови от обеспеченности витамином D у молодых людей г. Архангельска

нарушения работы ферментов, метаболизирующих витамин D в печени; другие предполагают, что увеличение уровня витамина D уменьшает системное воспаление [11, 16, 17] посредством влияния на клетки иммунной системы, а также снижения продуцирования провоспалительных цитокинов и повышения продукции противовоспалительных цитокинов [18].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало значимость генетического компонента и алиментарного фактора для уровня CRP в крови. Рост уровня CRP статистически значимо связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Значимость этого

параметра в прогнозе течения заболевания не уступает более традиционным факторам риска (повышение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина А, гомоцистеина и др.), а в ряде случаев превосходит их [19, 20].

Применение современных методов молекулярно-генетического анализа и определение уровня витамина D в крови позволит выявлять группы риска для профилактики и своевременного лечения (в т. ч. с использованием препаратов витамина D) лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии на фоне воспалительной реакции.

Список литературы

1. Ross R. Atherosclerosis – an Inflammatory Disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, № 2. P. 115–126.
2. Khaki Khatibi F., Yaghoubi A., Zarghami N., Rahbani M., Babaie H. Evaluation of hs-CRP, Antioxidant Markers and MDA in Patients of Coronary Artery Disease (CAD) Containing Non-Smokers and Non-Diabetics // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2011. Vol. 2, № 4. P. 13–18.
3. Благодатских К.А., Никитин А.Г., Пушков А.А., Благодатских Е.Г., Осмоловская В.С., Асейчева О.Ю., Бакланова Т.Н., Талызин П.А., Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галявич А.С., Закирова В.Б., Козилова Н.А., Полянская Е.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоралец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Маргарян М.П., Гузь И.О., Константинов В.О., Калишевич Н.Б., Затеищников Д.А., Носиков В.В. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца // *Мед. генетика.* 2011. № 4. С. 3–9.
4. Wang G., Song G., Wang L., Gao F., Guo N., Zhang Y., Zhao N., Yin X. Analysis of the Correlation Between Adiponectin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome Incidence and Its Relationship with the Degree of Atherosclerosis in Patients // *Exp. Ther. Med.* 2017. Vol. 14, № 5. P. 5002–5006.
5. Kolz M., Koenig W., Müller M., Andreani M., Greven S., Illig T., Khuseyinova N., Panagiotakos D., Pershagen G., Salomaa V., Sunyer J., Peters A. DNA Variants, Plasma Levels and Variability of C-Reactive Protein in Myocardial Infarction Survivors: Results from the AIRGENE Study // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 29, № 10. P. 1250–1258.
6. Shen J., Arnett D.K., Parnell L.D., Peacock J.M., Lai C.Q., Hixson J.E., Tsai M.Y., Province M.A., Straka R.J., Ordovas J.M. Association of Common C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms with Baseline Plasma CRP Levels and Fenofibrate Response: The GOLDN Study // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31, № 5. P. 910–915.
7. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, № 1. P. 145–156.
8. Liefgaard M.C., Ligthart S., Vitezova A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Kiefte-de Jong J.C., Franco O.H., Zillikens M.C., Dehghan A. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 7.
9. Amer M., Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006) // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109, № 2. P. 226–230.
10. Chen N., Wan Z., Han S.F., Li B.Y., Zhang Z.L., Qin L.Q. Effect of Vitamin D Supplementation on the Level of Circulating High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Nutrients.* 2014. Vol. 6, № 6. P. 2206–2216.

11. Guillot X., Semerano L., Saldenber-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and Inflammation // *Joint Bone Spine*. 2010. Vol. 77, № 6. P. 552–557. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911–1930.
13. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2, № 1. P. 76–89.
14. Henriksen V.T., Rogers V.E., Rasmussen G.L., Trawick R.H., Momberger N.G., Aguirre D., Barker T. Pro-Inflammatory Cytokines Mediate the Decrease in Serum 25(OH)D Concentrations After Total Knee Arthroplasty? // *Med. Hypotheses*. 2014. Vol. 82, № 2. P. 134–137.
15. Mangge H., Weghuber D., Prassl R., Haara A., Schnedl W., Postolache T.T., Fuchs D. The Role of Vitamin D in Atherosclerosis Inflammation Revisited: More a Bystander Than a Player? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015. Vol. 13, № 3. P. 392–398.
16. Adorini L., Penna G. Control of Autoimmune Diseases by the Vitamin D Endocrine System // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4, № 8. P. 404–412.
17. Marcotorchino J., Gouranton E., Romier B., Tourniaire F., Astier J., Malezet C., Amiot M.J., Landrier J.F. Vitamin D Reduces the Inflammatory Response and Restores Glucose Uptake in Adipocytes // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. Vol. 56, № 12. P. 1771–1782.
18. Aranow C. Vitamin D and the Immune System // *J. Investig. Med.* 2011. Vol. 59, № 6. P. 881–886.
19. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low Grade Inflammation and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Updated Meta-Analyses // *BMJ*. 2000. Vol. 321, № 7255. P. 199–204.
20. Helfand M., Buckley D., Fleming C., Fu R., Freeman M., Humphrey L., Rogers K., Walker M. Screening for Intermediate Risk Factors for Coronary Heart Disease / Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2009. PMID: 20722172

References

1. Ross R. Atherosclerosis – an Inflammatory Disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 340, no. 2, pp. 115–126.
2. Khaki Khatibi F., Yaghoubi A., Zarghami N., Rahbani M., Babaie H. Evaluation of hs-CRP, Antioxidant Markers and MDA in Patients of Coronary Artery Disease (CAD) Containing Non-Smokers and Non-Diabetics. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.*, 2011, vol. 2, no. 4, pp. 13–18.
3. Blagodatskikh K.A., Nikitin A.G., Pushkov A.A., Blagodatskikh E.G., Osmolovskaya V.S., Aseycheva O.Yu., Baklanova T.N., Talyzin P.A., Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akatova E.V., Glezer M.G., Galyavich A.S., Zakirova V.B., Koziolova N.A., Polyanskaya E.A., Yagoda A.V., Boeva O.I., Khorolets E.V., Shlyk S.V., Volkova E.G., Margaryan M.P., Guz' I.O., Konstantinov V.O., Kalishevich N.B., Zateyshchikov D.A., Nosikov V.V. Polimorfnye markery G2667C, G3014A, C3872T, A5237G gena CRP i geneticheskaya predispozitsionnaya k neblagopriyatnomu techeniyu ishemicheskoy boleznj serdtsa u bol'nykh, perenesshikh obostrenie ishemicheskoy boleznj serdtsa [Polymorphic Markers G2667C, G3014A, C3872T, A5237G of CRP Gene and Genetic Association with Unfavourable Outcomes of Coronary Artery Disease in Patients with History of Acute Ischemic Heart Disease]. *Meditsinskaya genetika*, 2011, no. 4, pp. 3–9.
4. Wang G., Song G., Wang L., Gao F., Guo N., Zhang Y., Zhao N., Yin X. Analysis of the Correlation Between Adiponectin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome Incidence and Its Relationship with the Degree of Atherosclerosis in Patients. *Exp. Ther. Med.*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 5002–5006.
5. Kolz M., Koenig W., Müller M., Andreani M., Greven S., Illig T., Khuseynova N., Panagiotakos D., Pershagen G., Salomaa V., Sunyer J., Peters A. DNA Variants, Plasma Levels and Variability of C-Reactive Protein in Myocardial Infarction Survivors: Results from the AIRGENE Study. *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 29, no. 10, pp. 1250–1258.
6. Shen J., Arnett D.K., Parnell L.D., Peacock J.M., Lai C.Q., Hixson J.E., Tsai M.Y., Province M.A., Straka R.J., Ordovas J.M. Association of Common C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms with Baseline Plasma CRP Levels and Fenofibrate Response: The GOLDN Study. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, no. 5, pp. 910–915.
7. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ. Res.*, 2016, vol. 118, no. 1, pp. 145–156.

8. Liefwaard M.C., Ligthart S., Vitezova A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Kiefte-de Jong J.C., Franco O.H., Zillikens M.C., Dehghan A. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7.
9. Amer M., Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am. J. Cardiol.*, 2012, vol. 109, no. 2, pp. 226–230.
10. Chen N., Wan Z., Han S.F., Li B.Y., Zhang Z.L., Qin L.Q. Effect of Vitamin D Supplementation on the Level of Circulating High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2014, vol. 6, no. 6, pp. 2206–2216.
11. Guillot X., Semerano L., Saldenbergh-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and Inflammation. *Joint Bone Spine*, 2010, vol. 77, no. 6, pp. 552–557. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930.
13. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 76–89.
14. Henriksen V.T., Rogers V.E., Rasmussen G.L., Trawick R.H., Momberger N.G., Aguirre D., Barker T. Pro-Inflammatory Cytokines Mediate the Decrease in Serum 25(OH)D Concentrations After Total Knee Arthroplasty? *Med. Hypotheses*, 2014, vol. 82, no. 2, pp. 134–137.
15. Mangge H., Weghuber D., Prassl R., Haara A., Schnedl W., Postolache T.T., Fuchs D. The Role of Vitamin D in Atherosclerosis Inflammation Revisited: More a Bystander Than a Player? *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2015, vol. 13, no. 3, pp. 392–398.
16. Adorini L., Penna G. Control of Autoimmune Diseases by the Vitamin D Endocrine System. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2008, vol. 4, no. 8, pp. 404–412.
17. Marcotorchino J., Gouranton E., Romier B., Tourniaire F., Astier J., Malezet C., Amiot M.J., Landrier J.F. Vitamin D Reduces the Inflammatory Response and Restores Glucose Uptake in Adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012, vol. 56, no. 12, pp. 1771–1782.
18. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J. Investig. Med.*, 2011, vol. 59, no. 6, pp. 881–886.
19. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low Grade Inflammation and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *BMJ*, 2000, vol. 321, no. 7255, pp. 199–204.
20. Helfand M., Buckley D., Fleming C., Fu R., Freeman M., Humphrey L., Rogers K., Walker M. *Screening for Intermediate Risk Factors for Coronary Heart Disease*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2009. PMID: 20722172

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.359

Svetlana I. Malyavskaya*, Galina N. Kostrova*, Andrey V. Lebedev*, Natal'ya I. Belova*

*Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov
(Arkhangelsk, Russian Federation)

THE EFFECT OF C3872T POLYMORPHISM OF CRP GENE AND 25-(OH)-D LEVEL ON HIGH-SENSITIVITY CRP CONCENTRATION

The main marker of systemic inflammatory response is C-reactive protein (CRP), which plays a leading role in atherogenesis and the development of negative effects in vascular inflammation. CRP activity depends on genetic polymorphisms, of greatest practical interest being the single-nucleotide C3872T polymorphism of CRP gene, in which C allele carriers have higher CRP concentrations in the

blood. The level of systemic inflammation is influenced by environmental factors, one of them being vitamin D, which can reduce the level of pro-inflammatory and increase the level of anti-inflammatory cytokines. Low vitamin D values in inflammatory diseases can probably be explained by the fact that inflammation reduces the level of 25-hydroxyvitamin D due to its increased catabolism during oxidative stress, as a result of malfunction of the enzymes metabolizing vitamin D in the liver. The study involved young people living in Arkhangelsk. We analysed the levels of 25-hydroxyvitamin D and high-sensitivity peripheral blood CRP and determined C3872T polymorphism of CRP gene. Vitamin D deficiency was found in 28 subjects (23 %), its deficit in 42 subjects (34 %) and severe deficit in 13 subjects (11 %) from the sample. The overwhelming majority – 82 subjects (66 %) – had CRP concentrations below 1 mg/l, indicating a low level of inflammatory response. The results of the study showed that the heterozygous variant of C3872T gene is the most common in this sample. C allele carriers had higher CRP values than carriers of the minor allele T ($Z = 6.784$; $p = 0.034$). In the group with 25-hydroxyvitamin D concentration below 30 ng/ml, CRP level was statistically significantly higher than that in the group with normal 25-hydroxyvitamin D concentration ($p = 0.007$). This research demonstrated the significance of the genetic component and the nutritional factor for CRP level in the blood.

Keywords: high-sensitivity CRP, C3872T polymorphism of CRP gene, vitamin D, 25-(OH)-D, chronic systemic inflammation.

Поступила 18.09.2018
Received 18 September 2018

Corresponding author: Galina Kostrova, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: kostrovagn@yandex.ru

For citation: Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Belova N.I. The Effect of C3872T Polymorphism of CRP Gene and 25-(OH)-D Level on High-Sensitivity CRP Concentration. *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 359–366. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.359