РОССИЙСКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ им. И.М. СЕЧЕНОВА 2025, том 111, № 7, с. 1211–1224

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПРИВОДИТ К УХУДШЕНИЮ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КРЫС

© 2025 г. Ж. И. Ионова[1, *], А. А. Карпов[2], О. А. Беркович[1], С. Г. Чефу[1], Л. А. Шиленко[2], М. Г. Буцких[3], А.-Х. А. Черваев[2], Д. С. Чепурная[1], Д. Ю. Ивкин[4], Т. Д. Власов[1]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[3]Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
[4]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия
**E-mail: zhanna@ncmed.me*

Поступила в редакцию 08.04.2025 г.
После доработки 21.05.2025 г.
Принята к публикации 02.06.2025 г.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой многофакторную патологию, прогрессирование которой связано с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D является независимым фактором риска ИБС и тяжести ее течения. В связи с отсутствием единого представления о патогенетической роли дефицита витамина D является актуальным изучение связи дефицита витамина D с ремоделированием миокарда после перенесенного ИМ у крыс. Цель исследования – изучить эхокардиографические и морфологические показатели постинфарктного ремоделирования миокарда у крыс с дефицитом витамина D. Дефицит витамина D смоделирован у крыс-самцов стока Wistar (n = 41) посредством их кормления в течение двух месяцев кормом “Дельта Фидс” с нулевым содержанием витамина D с последующим моделированием ИМ. Животные были разделены на 3 группы: 1-я – группа сравнения, 2-я – крысы, не получавшие холекальциферол после ИМ, 3-я – получавшие холекальциферол после ИМ. Эхокардиография проводилась на ультразвуковой установке высокого разрешения MyLabTouchSL 3116 на 30-й и 60-й день эксперимента после моделирования ИМ. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови определено у 5 особей из каждой группы иммуноферментным методом (ELISA). При гистологическом исследовании определяли размер рубца и оценивали выраженность ремоделирования миокарда. Уровень 25(OH)D у крыс из группы 3 был выше, чем у животных, составивших группу 1 сравнения и группу 2 [59.70 (50.50–64.80), 9.00 (8.12–9.54) и 8.20 (7.60–8.31) нмоль/л соответственно; p = 0.04). Терапия холекальциферолом сопровождалась уменьшением ЧСС в группе 3 по сравнению с данным показателем в группе 2 (p = 0.0004) на 30-й день после ИМ. По сравнению с группой 3 животные из группы 2 имели больший конечно-диастолический размер (КДР) (p = 0.002), конечно-систолический размер (КСР)

(p = 0.002) и меньшую фракцию укорочения (ФУ) (p = 0.002) и фракцию выброса (ФВ) (p = 0.002) левого желудочка (ЛЖ) на 30-й и 60-й дни после ишемического повреждения миокарда. Площадь рубца в процентах от площади стенок ЛЖ, толщина стенки ЛЖ в области рубца и межжелудочковой перегородки (МЖП), индексы гипертрофии и дилатации с учетом толщины стенок ЛЖ были выше в группе 2, чем в группе 3 (p < 0.05). Выводы: в экспериментальной модели ИМ у крыс на фоне дефицита витамина D, не получавших терапию холекальциферолом после ИМ, наблюдалось значимое развитие гипертрофии миокарда, снижение функции левого желудочка и большая площадь постинфарктного рубца по сравнению с животными, получавшими холекальциферол.

Ключевые слова: дефицит витамина D, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность

DOI: 10.7868/S2658655X25070132, **EDN:** MWCUUR

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из ведущих заболеваний, определяющих высокий уровень смертности (20.7%), несмотря на все профилактические меры [1]. В 30% случаев не удается установить связь ИБС с традиционными факторами риска, что обуславливает необходимость непрерывного поиска новых факторов риска для оптимизации стратегий первичной и вторичной профилактики ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) [2].

В дополнение к традиционным факторам риска ИБС дефицит витамина D представляет собой независимый предиктор тяжести ИБС [3]. В настоящее время распространенность дефицита витамина D в Российской Федерации составляет 43–63%, в Европе – 57–64%, в США – 36% [4].

Несмотря на накопленный клинический опыт применения витамина D в разных областях медицинской науки и практическом здравоохранении, проблема широкого распространения дефицита витамина D остается крайне актуальной [5].

Доказано, что дефицит витамина D (25(OH)D) отмечается у 75% больных ИБС с развитием ИМ в возрасте до 45 лет. При этом ИМ отмечался только у 21% больных ИБС без дефицита витамина D [6]. Значение дефицита 25(OH)D в увеличении риска ИБС подтверждено результатами нелинейной менделевской рандомизации [7, 8].

ИБС представляет собой многофакторную патологию, прогрессирование которой связано с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) после перенесенного ИМ. Milazzo с соавт. в 2017 г. в своем обзоре обосновали связь между дефицитом 25(OH)D и ИМ. Во-первых, результаты эпидемиологических исследований показали, что встречаемость дефицита 25(OH)D и смерть от ИБС наиболее высоки в зимний период времени в связи со сниженной инсоляцией, при этом частота гиповитаминоза D, ИБС, артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивается пропорционально удалению от экватора. Во-вторых, рецепторы витамина D (VDR) обнаружены в миокарде и в эндотелии сосудов. В-третьих, установлено, что дефицит витамина D играет роль в развитии факторов риска ИБС, в частности метаболического синдрома, артериальной гипертензии и сахарного диабета [9].

ХСН представляет собой наиболее распространенное осложнение ИБС, которое является ведущей причиной госпитализации и смертности среди больных во всех возрастных группах по результатам крупных многоцентровых исследований [10]. Основным пусковым механизмом развития ХСН у больных ИБС является появление зон ишемического некроза при ИМ, что сопровождается последующим ремоделированием

непораженного миокарда с изменением функции и конфигурации предсердий и желудочков [11].

Mancuso с соавт. в экспериментальном исследовании, проведенном в 2008 г., показали, что у крыс с дефицитом 25(OH)D и у мышей с нокаутированным геном *VDR* отмечались накопление коллагена и гипертрофия миокарда [12]. Авторы объясняют это тем, что отсутствие опосредованной 25(OH)D передачи сигнала и активации генома приводит к чрезмерной стимуляции кардиомиоцитов, включая усиление сократительной способности, что в конечном итоге приводит к гипертрофии кардиомиоцитов [12].

Морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности течения ИБС оказывают влияние на развитие и прогрессирование ХСН, а также влияют на выбор тактики лечения и прогноз пациентов [13], что определяет необходимость проведения дальнейших исследований. В связи с отсутствием единого представления о патогенетической роли дефицита 25(OH)D является актуальным изучение связи дефицита витамина D с ремоделированием миокарда после перенесенного ИМ у крыс. Таким образом, целью нашего исследования является изучение эхокардиографических и морфологических показателей постинфарктного ремоделирования миокарда у крыс с дефицитом витамина D.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для создания экспериментальной модели были использованы крысы-самцы стока Wistar ($n = 50$) (питомник «Рапполово» РАН). Животные имели неограниченный доступ к корму и воде и содержались в помещении, защищенном от попадания ультрафиолетового излучения, в стандартных условиях с температурой 22–24 °C, влажностью 50–60% и с 12-часовым циклом “свет – темнота” (свет включали в 8:00 утра). На момент поступления возраст крыс составлял 1.5–2 месяца, средняя масса тела 170.1 ± 16.8 г.

Дизайн исследования. Моделирование дефицита 25(OH)D ($n = 50$) производилось посредством кормления крыс в течение двух месяцев кормом “Дельта Фидс” (АО “Биопро”, Россия) – комбикормом для лабораторных крыс и мышей с нулевым содержанием витамина D.

После наблюдения в течение 2 месяцев животные с помощью метода случайных чисел был разделены на следующие группы: группа 1 – группа сравнения ($n = 10$) – выведены из эксперимента для получения контрольных образцов плазмы крови; группа 2 – крысы с моделью ИМ, не получавшие терапию холекальциферолом ($n = 14$); группа 3 – животные с моделью ишемического повреждения миокарда (ИМ), получавшие терапию масляным раствором холекальциферола (Vigantol, Португалия) в дозировке 300 МЕ *per os* в течение 21 дня с первого дня после оперативного вмешательства ($n = 17$), что соответствовало дизайну ранее проведенных исследований [14]. В качестве контроля к пероральному приему холекальциферола животным из группы 2 вводилась дистиллированная вода *per os* в аналогичном объеме. После моделирования ИМ животные из группы 2 продолжали получать корм с нулевым содержанием витамина D, а животные из группы 3 – стандартный корм (“Дельта Фидс” (АО “Биопро”, Россия)) со сбалансированным составом витаминов.

Методика выполнения моделирования ишемического повреждения миокарда в хроническом эксперименте. Моделирование ИМ на 60-й день наблюдения выполнялось на основе ранее описанных методик [15].

Методика выполнения эхокардиографического исследования у крыс. Эхокардиография (ЭХО-КГ) у животных проводилась на ультразвуковой установке высокого разрешения MyLabTouchSL 3116 (Essaot, Италия) на 30-й и 60-й дни эксперимента после моделирования ИМ под анестезией 1.5%-ным изофлураном (Isoflurane Baxter, Baxter A/S Allerød, Дания) через маску. Параметры ЭХО-КГ измерялись с помощью

трассировки в М-режиме для получения изображений в парастернальной позиции по длинной и короткой осям. Регистрировали конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, фракцию укорочения (ФУ) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови животных было определено иммуноферментным методом (ELISA) у 5 особей, отобранных методом случайных чисел, из каждой группы.

Пять крыс группы 2 имели летальный исход при моделировании ишемического ИМ: две — при инициации анестезии, две — во время оперативного вмешательства, одна — в первые сутки после перенесенного ИМ. Таким образом, на 30-й день после моделирования ИМ в группе 2 в последующий анализ включались данные по 15 крысам. Во время выполнения ЭХО-КГ через месяц после моделирования ИМ при инициации и во время проведения анестезии погибло пять крыс, и в течение трех суток после проведенного исследования летальный исход развился еще у одного животного, таким образом, анализ данных на 60-й день наблюдения производился по девяти животным.

В группе 3 у трех крыс развился летальный исход во время моделирования ишемического повреждения миокарда: у двух животных при инициации анестезии, у одного – во время моделирования ИМ. Таким образом, в данной группе в анализ на 30-й день исследования включались данные по 17 крысам. Во время эхокардиографии на 30-й день у трех животных при инициации анестезии развился летальный исход, и на 60-й день исследования анализ данных производился по 14 крысам.

По окончании эксперимента (на 60-й день) доступ до сердца производился с помощью широкого чрездиафрагмального билатерального вскрытия грудной клетки крыс. Сердце извлекали из перикардиальной полости и промывали физиологическим раствором с целью удаления крови из камер. Затем ЛЖ рассекали на уровне базальных, средних и верхушечных сегментов на три поперечных среза равной толщины ниже места наложения лигатуры (рис. 1).

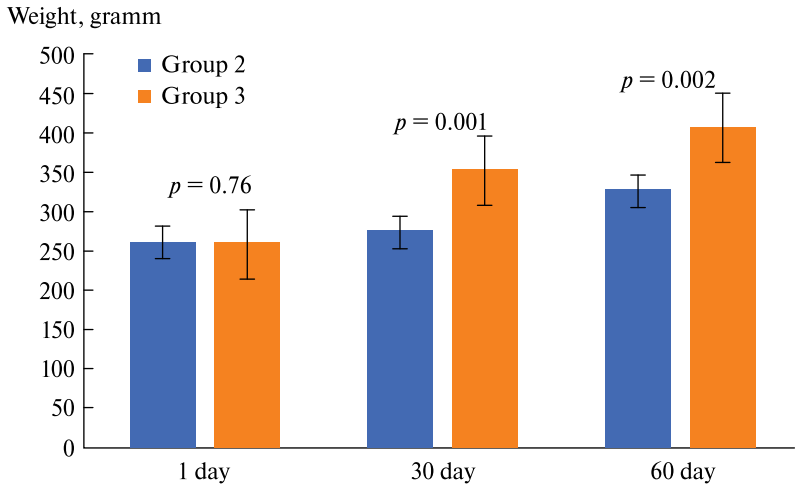


Рис. 1. Схема вырезки срезов сердца.

Полученные гистологические препараты окрашивали пикросириусом красным (Picro Sirius Red, Abcam, Великобритания – США) для выявления соединительной ткани и исследовали при помощи светового микроскопа Axiostar plus (Carl Zeiss,

Германия) с увеличением от ×5 до ×40. Результаты микроскопии оценивались при помощи программного обеспечения Image J (National Institutes of Health, США).

Морфометрическая оценка ремоделирования сердца после ИМ. Размеры рубца оценивали при помощи следующих параметров: отношение площади рубца к площади стенок ЛЖ в %, толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне, длина рубца в % от эпикардиальной и эндокардиальной окружности ЛЖ (рис. 2). Оценка выраженности ремоделирования миокарда производилась при помощи измерения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), расчета индекса гипертрофии и индекса дилатации ЛЖ (%) с и без учета толщины стенок ЛЖ [16].

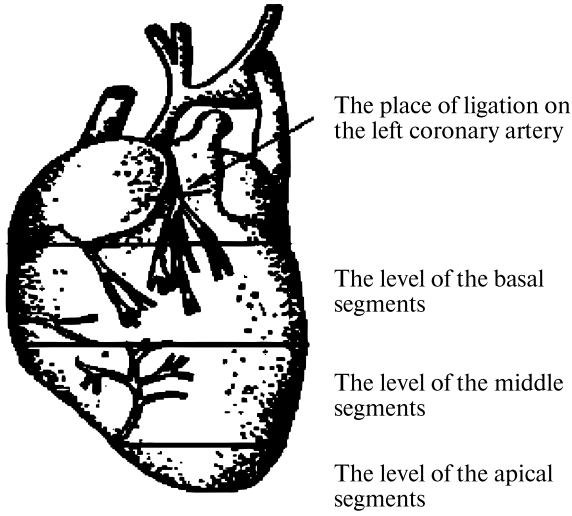


Рис. 2. Гистологические препараты сердца. (a) – Срез на уровне базальных сегментов. (b) – Срез на уровне средних сегментов. (c) – Срез на уровне верхушечных сегментов. LV – левый желудочек; IVS – межжелудочковая перегородка.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью программного пакета Statistica v10.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [Q1; Q3]). Учитывая небольшие размеры выборки и ненормальное распределение, различия проанализированы с использованием непараметрических тестов. Критерий Краскела – Уоллиса использован для определения общих различий между группами по всем протестированным конечным точкам. Парные сравнения между группами проанализированы с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

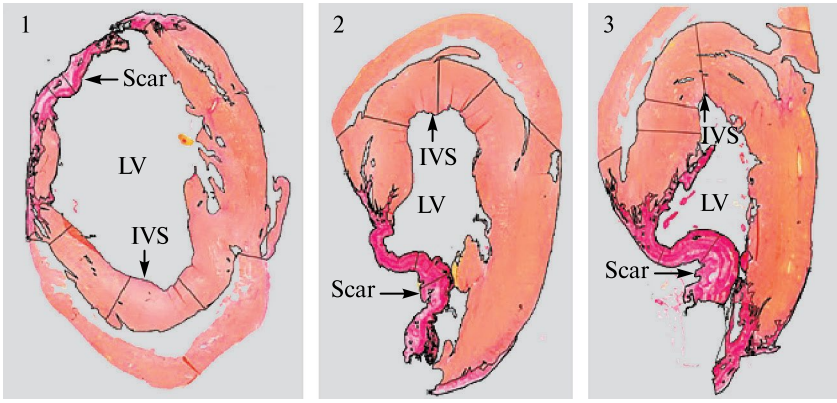
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масса тела животных. Средняя исходная масса тела животных на момент включения в исследование составила 170.1 ± 16.8 г, через 2 месяца, на первый день после моделирования ишемического повреждения миокарда была 259.3 ± 31.8 г, на 30-й день – 315.8 ± 49.5 г, на 60-й день – 384.7 ± 47.5 г. Таким образом, ко второму месяцу эксперимента масса тела крыс во всех группах значимо увеличилась по сравнению с ее исходным уровнем ($p = 0.01$).

Средняя масса тела крыс из группы 2 на первые сутки после моделирования ишемического повреждения миокарда составила 261.3 ± 36.4 г, из группы 3 – 257.6 ± 28.2 г,

что значимо не различалось ($p = 0.76$) (рис. 3). При этом средняя масса тела животных, составивших группу 2, была ниже на 30-е и 60-е сутки наблюдения, по сравнению с группой 3 (273.8 ± 25.5 г и 352.9 ± 32.7 г, $p = 0.001$; 326.7 ± 18.0 г и 407.9 ± 33.0 г, $p = 0.002$ соответственно) (рис. 3).

Смертность. К 60-му дню наблюдения погибли от проявлений тяжелой сердечной недостаточности пять животных из группы 2 и три крысы из группы 3, и на 60-й день исследования анализ данных производился по 9 и 14 животным соответственно.



IVS – interventricular septum
LV – left ventricle

Рис. 3. Средняя масса тела крыс на 1-й, 30-й и 60-й день эксперимента.

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови животных группы 1 сравнения ($n = 5$) составило 9.00 (8.12–9.54) нмоль/л. Значения 25(OH)D сыворотки крови животных со смоделированным ишемическим повреждением миокарда оценивались на 22-й день эксперимента. Медиана уровня 25(OH)D в сыворотке крови у крыс из группы 2 ($n = 5$), которые не получали терапию холекальциферолом, составила 8.20 (7.60–8.31) нмоль/л, при этом концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у животных из группы 3 ($n = 5$), получавших с первого дня после смоделированного ишемического повреждения миокарда масляный раствор холекальциферола в дозировке 300 МЕ в течение 21 дня, составила 59.70 (50.50–64.80) нмоль/л. Таким образом, уровень 25(OH)D в сыворотке крови у крыс из группы 3 был выше, чем его содержание в сыворотке крови у животных, составивших группу 1 сравнения ($p = 0.04$) и группу 2 ($p = 0.04$).

Частота сердечных сокращений. Терапия холекальциферолом сопровождалась уменьшением ЧСС в группе 3 по сравнению с данным показателем в группе 2 ($p = 0.0004$) на 30-й день после ишемического повреждения миокарда (табл. 1), но при этом значения ЧСС не различались в исследуемых группах на 60-й день наблюдения ($p = 0.54$) (табл. 1).

Анализ эхокардиографических параметров на 30-й и 60-й дни экспериментального исследования выявил более значимое развитие гипертрофии миокарда, значительное снижение функции левого желудочка и его дилатацию у крыс из группы 2 по сравнению с группой 3 (табл. 1). По сравнению с группой 3 животные из группы 2 имели больший КДР ($p = 0.002$), КСР ($p = 0.002$), меньшую ФУ ($p = 0.002$) и ФВ ($p = 0.002$) левого желудочка на 30-й день после ишемического повреждения миокарда. Вышеуказанные различия КДР, КСР и ФУ отмечались и на 60-й день эксперимента. Различия ФВ в исследуемых группах не выявлены на 60-й день после ишемического повреждения миокарда ($p = 0.54$).

Таблица 1. Эхокардиографические показатели и ЧСС в исследуемых группах крыс с ишемическим повреждением миокарда при моделировании гиповитаминоза 25(OH)D на 30-й и 60-й дни наблюдения

Группы животных	Показатель	Параметры				
		КДР	КСР	ФУ	ФВ	ЧСС
30-й день после ишемического повреждения миокарда						
Группа 2 (n = 14)	$M \pm SD$	10.81 ± 1.76	9.79 ± 1.90	10.70 ± 3.78	24.76 ± 8.81	385.8 ± 33.14
	Me (LQ; UQ)	11.6 (9.81–12.20)	10.2 (8.43–11.29)	8.96 (8.10–13.04)	20.61 (18.71–29.99)	397 (380.5–406)
Группа 3 (n = 17)	$M \pm SD$	8.50 ± 1.23	6.72 ± 1.75	22.79 ± 13.06	53.75 ± 30.37	335.12 ± 37.38
	Me (LQ; UQ)	8.24 (7.94–8.91)	7.02 (5.69–8.08)	21.85 (10.76–0.91)	52.44 (25.82–71.09)	347 (316–354)
p		0.002	0.002	0.002	0.002	0.0004
60-й день после ишемического повреждения миокарда						
Группа 2 (n = 9)	$M \pm SD$	9.23 ± 1.65	7.33 ± 2.22	19.41 ± 13.71	44.64 ± 31.53	372.50 ± 58.37
	Me (LQ; UQ)	9.23 (7.98–9.92)	7.01 (6.28–8.34)	13.56 (9.1–29.59)	31.19 (21.07–68.06)	349 (328.25–402.75)
Группа 3 (n = 15)	$M \pm SD$	8.86 ± 1.38	6.94 ± 2.28	25.31 ± 17.47	47.52 ± 24.95	350.57 ± 35.86
	Me (LQ; UQ)	8.88 (7.76–9.78)	7.04 (5.73–8.38)	21.30 (15.94–30.08)	44.31 (31.84–64.5)	360 (318.75–383.75)
p		0.0004	0.0004	0.0004	0.56	0.54

p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых эхокардиографических показателей и ЧСС в различных группах исследуемых животных, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

Гистологическое исследование. Анализ морфометрических показателей в исследуемых группах животных показал, что площадь рубца в процентах от площади стенок ЛЖ, толщина стенки ЛЖ в области рубца и МЖП, индексы гипертрофии и дилатации с учетом толщины стенок ЛЖ были выше в группе 2, чем в группе 3 ($p < 0.05$) (табл. 2). Отмечалась тенденция к увеличению индекса дилатации без учета толщины стенок ЛЖ в группе 2 по сравнению со значением данного показателя в группе 3 ($p = 0.05$) (табл. 2). Длина рубца от эндо- и эпикардиальной окружности ЛЖ, выраженная в процентах, не различалась в исследуемых группах ($p = 0.13$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования, посвященные ремоделированию сердца после ИМ и постинфарктной ХСН, не теряют актуальности, поскольку ИМ продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и вносит значительный вклад в статистику смертности [17]. В настоящем исследовании у лабораторных животных было смоделировано развитие ИМ. Это сложный феномен, влияющий на механические, электрические, структурные и биохимические показатели деятельности миокарда. После перенесенного инфаркта в миокарде происходят структурные изменения, обусловленные как формированием соединительнотканного рубца, так и ремоделированием миокарда. Доказано, что чем крупнее зона некроза миокарда при развитии инфаркта, тем более выражено снижение его сократительной способности и хуже прогноз [18].

Увеличение функционального класса ХСН связано с целым рядом механизмов. К основным относятся ИМ, представляющий острое повреждение миокарда с нарушением его сократительной способности вследствие сокращения числа функционирующих кардиомиоцитов, что и послужило причиной выбора данной экспериментальной модели для исследования течения ХСН. К другим механизмам относится диастолическая дисфункция миокарда (например, при тахиаритмиях или ремоделировании миокарда), повышение постнагрузки или перегрузка миокарда давлением вследствие тромбоэмболии легочной артерии или гипертонического криза, увеличение преднагрузки на миокард при пороках сердца или нарушениях водно-солевого баланса [19].

Связь низкого уровня витамина D в крови с риском развития ИБС была обнаружена еще в 1975 г. в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring), в которое было включено 1739 пациентов [20]. В связи с актуальностью темы исследования в данной работе произведена оценка эхокардиографических и морфологических показателей постинфарктного ремоделирования, связанных с развитием ХСН у крыс со смоделированным дефицитом витамина D.

По нашим данным, уровень 25(OH)D в сыворотке крови у крыс из группы 3 составил 59.70 (50.50–64.80) нмоль/л и был выше, чем его содержание в сыворотке крови у животных, составивших группу 1 сравнения и группу 2 – 9.00 (8.12–9.54) и 8.20 (7.60–8.31) нмоль/л соответственно. По данным литературы, содержание 25(OH)D в сыворотке крови колеблется в пределах 84–88 нмоль/л у крыс линии Wistar, это было выше, чем у животных, получавших терапию холекальциферолом, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований с большей длительностью терапии холекальциферолом [21].

В данном исследовании показано, что средняя масса тела животных со смоделированным дефицитом витамина D, получавших терапию холекальциферолом, выше на 30-е и 60-е сутки наблюдения, чем в группе, не получавшей терапии после моделирования ИМ. В этой же группе, не получавшей холекальциферол, более высокий уровень смертности животных косвенно свидетельствует о более низких компенсаторных возможностях животных в условиях гиповитаминоза D.

Таблица 2. Морфометрические показатели в исследуемых группах крыс с ишемическим повреждением миокарда при моделировании гиповитаминоза 25(OH)D

Группы животных	Показатель	Параметры						
		Площадь рубца, %	**Длина рубца, %**	**Толщина рубцовой стенки ЛЖ**	**МЖП**	**Индекс гипертрофии, %**	**Индекс дилатации (1)**	**Индекс дилатации (2)**
Группа 2 (n = 8)	$M \pm SD$	26.23 ± 5.16	47.82 ± 5.72	1.02 ± 0.22	1.90 ± 0.11	1.94 ± 0.46	37.66 ± 7.49	91.99 ± 22.46
	Me (LQ; UQ)	25.37 (22.38–28.30)	47.77 (44.25–50.26)	0.98 (0.90–1.13)	1.90 (1.84–1.92)	1.95 (1.63–2.30)	37.69 (30.89–41.65)	87.53 (76.58–100.61)
Группа 3 (n = 8)	$M \pm SD$	18.81 ± 6.75	38.89 ± 10.87	1.27 ± 0.13	1.67 ± 0.18	1.33 ± 0.22	29.98 ± 4.47	49.84 ± 8.30
	Me (LQ; UQ)	18.30 (13.87–22.38)	40.67 (32.51–46.96)	1.26 (1.17–1.37)	1.63 (1.53–1.81)	1.23 (1.19–1.40)	29.90 (28.03–31.14)	47.23 (45.17–52.41)
p		0.04	0.13	0.02	0.02	0.01	0.05	0.009

p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности сравниваемых морфометрических показателей в различных группах исследуемых животных; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; M – среднее значение; s.d. – стандартное отклонение; Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль.

По нашим данным, терапия холекальциферолом сопровождалась снижением, то есть нормализацией ЧСС в группе 3 по сравнению с данным показателем в группе 2, не получавшей терапии, в данной группе ЧСС была повышенной на 30-й день после ишемического повреждения миокарда, но при этом значения ЧСС не различались в исследуемых группах на 60-й день наблюдения, что может быть связано с краткосрочностью терапии холекальциферолом в течение 21 дня и обуславливать необходимость проведения дальнейших исследований с более долгосрочной терапией холекальциферолом.

Анализ эхокардиографических параметров на 30-й и 60-й дни экспериментального исследования выявил выраженное развитие гипертрофии миокарда, значительное снижение функции ЛЖ и его дилатацию у крыс из группы, не получавшей терапии холекальциферолом, по сравнению с группой, получавшей терапию данным препаратом. Отсутствие различий показателей ФВ и ЧСС на 60-й день после ишемического повреждения миокарда в группах животных, получавших и не получавших терапию холекальциферолом, может быть связано с высокой смертностью животных из группы 2, не получавших терапии, с выраженным постинфарктным ремоделированием миокарда, что привело к уменьшению выборки в данной группе и уменьшению статистически значимых различий. Подобные результаты были получены Mancuso с соавт. в экспериментальном исследовании 2008 г. Авторы показали, что у крыс со спонтанной гипертонической ХСН, получавших диету с высоким содержанием соли, лечение $1,25(OH)_2D_3$ приводило к снижению массы миокарда, уровня миокардиального коллагена, диаметра левого желудочка и сердечного выброса [12]. Эти исследования показывают, что лечение $1,25(OH)_2D_3$ может предотвратить развитие гипертрофии миокарда – важного фактора прогрессирования застойной СН [12].

Przybylski с соавт. в 2010 г. также показали, что у крыс со спонтанной гипертонической ХСН дефицит витамина D связан с прогрессированием и конечной терминальной фазой ХСН, а не с начальной гипертрофией сердца, при этом лечение $1,25(OH)_2D_3$ обеспечивало защиту от прогрессирования ХСН [21]. Это может быть связано с тем, что дефицит витамина D нарушает метаболизм Ca^{2+} в миокарде, что приводит к повышению чувствительности сердца к инотропным стимулам и увеличивает содержание коллагена в миокарде [22].

Действительно, дефицит 25(OH)D часто наблюдается у пациентов с застойной ХСН. В последние годы обсуждается несколько механизмов, которые объясняют связь дефицита витамина D с тяжелым течением ИБС. К данным механизмам относят активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), аномальную регуляцию оксида азота, влияние на воспалительные реакции и окислительный стресс [6, 23].

Mancuso с соавт. показали, что лечение $1,25(OH)_2D_3$ снижает активность ренина в плазме, уровни ангиотензина II, АД и гипертрофию миокарда. Более того, описано прямое действие $1,25(OH)_2D_3$ на кардиомиоциты через экспрессируемые ими VDR, предотвращающее их гипертрофию [12]. Показано, что у мышей с нокаутом гена *VDR* и у крыс с дефицитом витамина D наблюдается повышенная сократимость и дезадаптивное ремоделирование сердца, приводящее к гипертрофии кардиомиоцитов и накоплению миокардиального коллагена [12]. По нашим данным, терапия холекальциферолом сопровождалась уменьшением ЧСС у крыс.

Описаны антиатеросклеротические, антитромботические и противовоспалительные эффекты витамина D, которые потенциально могут предотвращать острые сердечно-сосудистые события. Adamczak в 2017 г. в обзоре, посвященном роли дефицита витамина D в развитии ИБС и ее осложнений, на основании анализа большого количества исследований сделал вывод о связи дефицита витамина D с основными факторами атерогенеза [24]. Этим и могут быть объяснены полученные нами результаты. Так, по нашим данным, анализ морфометрических показателей в исследуемых группах животных показал, что размеры рубца и показатели ремоделирования ЛЖ после ИМ выше в группе животных, не получавших терапию холекальциферолом после

смоделированного ИМ, чем в группе, получавшей терапию данным препаратом при дефиците витамина D.

Доказано, что чем крупнее зона некроза миокарда при развитии ИМ, тем выраженнее снижение его сократительной способности и хуже прогноз [18], при этом после перенесенного инфаркта в миокарде возникают структурные изменения, связанные с формированием соединительнотканного рубца и с ремоделированием камер сердца и неповрежденного ишемией миокарда, что может усугубляться дефицитом витамина D.

Результаты, подобные полученным нами, получены EL-Gohary с соавт. Авторы в экспериментальном исследовании показали, что введение витамина D крысам в течение 7 дней до индукции инфарктоподобного поражения уменьшало ишемическое повреждение миокарда, индуцированное изопреналином за счет перекрестного взаимодействия с рецепторами активаторов пролиферации пероксисом гамма-типа. В частности, наблюдалось улучшение параметров ЭКГ и снижение уровня маркеров повреждения миокарда [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментальной модели ИМ у крыс на фоне дефицита витамина D животные, не получавшие терапию холекальциферолом после ишемического повреждения миокарда, имели более высокий уровень смертности, более низкую массу тела и более значимое развитие гипертрофии миокарда, значительное снижение функции левого желудочка и его дилатацию и большую площадь постинфарктного рубца, чем животные, получавшие холекальциферол в дозировке 300 МЕ в течение 21 дня после смоделированного ИМ.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента, разработка концепции и дизайна работы (Ж. И. И., О. А. Б., Т. Д. В.), выполнение экспериментальной части работы, сбор данных (А. А. К., С. Г. Ч., Л. А. Ш., М. Г. Б., А.-Х. А. Ч., Д. С. Ч., Д. Ю. И.), обработка и интерпретация данных (Ж. И. И., А. А. К.), написание и редактирование манускрипта (Ж. И. И., О. А. Б.). Все авторы одобрили финальную версию статьи, подлежащую публикации, дают согласие нести ответственность за все аспекты работы, а также гарантию того, что все вопросы по достоверности и надежности любой части работы надлежащим образом проанализированы и решены.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ22000 «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов».

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, и принципам Базельской декларации. Протоколы экспериментов на крысах одобрены Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Минздрава России (протокол комитета по биоэтике № Rats-MI-01-2022 от 12 мая 2022 года). Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ* (2020) 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J 41(3): 407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz825
2. *Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D* (2019) Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. Circulation 139(13): 1603–1611. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855
3. *Mokadem ME, Boshra H, Hady YAE, Hameed AS* (2021) Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography. Clin Investig Arterioscler 33(6): 282–288. https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.008
4. *Полуэктова АЮ, Мартынова ЕЮ, Фатхутдинов ИР, Демидова ТЮ, Потешкин ЮЕ* (2018) Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники. РМЖ Мать и дитя 1: 11–17. [*Poluektova AYu, Martynova EYu, Fatkhutdinov IR, Demidova TYu* (2018) Genetic features of vitamin D sensitivity and the prevalence of vitamin D deficiency among polyclinic patients. Mother and child 1:11–17. (In Russ.)]. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-11-17
5. *Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Трошина ЕА* (2021) Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. Пробл эндокринол 67(2): 84–92. [*Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Troshina EA* (2021) Vitamin D deficiency in Russia: The first results of a register-based non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographical regions of the country. Probl Endocrinol 67(2): 84–92. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/probl12736
6. *De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H* (2021) Vitamin D and cardiovascular health. Clin Nutr 40(5): 2946–2957. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025
7. *Crea F* (2022) The risk of 'hidden' sodium and of low vitamin D levels. Eur Heart J 43: 1687–1690. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac203
8. *Беркович ОА, Ионова ЖИ, Пчелина СН, Ду Ц, Мирошникова ВВ, Боткина АА, Драчева КВ, Беляева ОД* (2022) Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с различной обеспеченностью витамином D, жителей Санкт-Петербурга: ассоциация с комплексом генотипов рецептора витамина D. Трансляц мед 9(2): 6–14. [*Berkovich OA, Ionova ZhI, Pchelina SN, Du Ts, Miroshnikova VV, Botkina AA, Dracheva KV, Belyaeva OD* (2022) Features of the clinical course of coronary heart disease in patients with varying vitamin D levels, residents of St. Petersburg: association with a complex of vitamin D receptor genotypes. Translat med 9(2): 6–14. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-2-6-14
9. *Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, Marenzi G, Tremoli E* (2017) Vitamin D and AMI. World J Cardiol 9(1): 14–20. https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i1.14
10. *Roger VL* (2021) Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. Circ Res 128(10): 1421–1434. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
11. *Andersson C, Liu C, Cheng S, Wang TJ, Gerszten RE, Larson MG, Vasan RS* (2020) Metabolomic signatures of cardiac remodelling and heart failure risk in the community. ESC Heart Failure 7(6): 3707–3715. https://doi.org/10.1002/ehf2.12923
12. *Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU* (2008) 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 Treatment Reduces Cardiac Hypertrophy and Left Ventricular Diameter in Spontaneously Hypertensive Heart Failure–prone (cp/+) Rats Independent of Changes in Serum Leptin. J Cardiovasc Pharmacol 51: 559–564. https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181761906

13. *Malik A, Brito D, Vaqar S* (2022) Congestive Heart Failure. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing PMID: 28613623
14. *Ali SS* (2018) The Effects of Hypervitaminosis D in Rats on Histology and Weights of Some Immune System Organs and Organs Prone to Calcification. Int J Pharmac Phytopharmacol Res 8(6): 59–71.
https://doi.org/10.31185/wjps.617
15. *Карпов АА, Ивкин ДЮ, Драчева АВ, Питухина НН, Успенская ЮК, Ваулина ДД, Усков ИС, Эйвазова ШД, Минасян СМ, Власов ТД, Бурякина АВ, Галагудза ММ* (2014) Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. Биомедицина 3: 32–48. [*Karpov AA, Ivkin DYu, Dracheva AV, Pitukhina NN, Uspenskaya SC, Vaulina DD, Uskov IS, Eyvazova SD, Minasyan SM, Vlasov TD, Buryakina AB, Galagudza MM* (2014) Modeling of postinfarction heart failure by occlusion of the left coronary artery in rats: techniques and methods of morphofunctional assessment. Biomedicine 3: 32–48. (In Russ.)].
https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-postinfarktnoy-serdechnoy-nedostatochnosti-putem-okklyuzii-levoy-koronarnoy-arterii-u-krys-tehnika-i-metody
16. *Эйвазова ШД, Карпов АА, Мухаметдинова ДВ, Ломакина АМ, Черепанов ДЕ, Ивкин ДЮ, Ваулина ДД, Чефу СГ, Галагудза ММ* (2016) Подходы к морфометрической оценке ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Трансляц мед 3(6): 62–72. [*Eyvazova ShD, Karpov AA, Mukhametdinova DV, Lomakina AM, Cherepanov DE, Ivkin DU, Vaulina DD, Cefu SG, Galagudza MM* (2016) Approaches to morphometric assessment of cardiac remodeling after myocardial infarction. Translat med 3(6): 62–72. (In Russ.)].
https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-6-62-72
17. *Полякова ЕА* (2022) Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии 1(46): 47–56. [*Polyakova EA* (2022) Low blood adiponectin levels as a risk factor for severe coronary heart disease. Atherosclerosis and dyslipidemia 1(46): 47–56. (In Russ.)].
https://cyberleninka.ru/article/n/nizkiy-uroven-adiponektina-v-krovi-kak-faktor-riska-tyazhelogo-techeniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa
18. *Ojha N, Dhamoon AS* (2021) Myocardial Infarction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publ PMID: 30725761.
19. *Hsu S, Fang JC, Borlaug BA* (2022) Hemodynamics for the Heart Failure Clinician: A State-of-the-Art Review. J Card Fail 28(1): 133–148.
https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.07.012
20. *Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, McNamara PM, Castelli WP* (1975) The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. Prev Med 4(4): 518–525.
https://doi.org/10.1016/0091-7435(75)90037-7
21. *Mahjoub SK, Sattar Ahmad MAA, Kamel FO, Alseini M, Khan LM* (2022) Preclinical study of vitamin D deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci 26(23): 9001–9014.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30575. PMID: 36524519
22. *Przybylski R, Mccune S, Hollis B, Simpson RU* (2010) Vitamin D Deficiency In The Spontaneously Hypertensive Heart Failure [SHHF] Prone Rat. Nutr Metab Cardiovasc Dis 20(9): 641–646.
https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.07.009
23. *Косматова ОВ, Мягкова МА, Скрипникова ИА* (2020) Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. Профилакт мед 23(3): 140–148. [*Kosmatova OV, Myagkova MA, Skripnikova IA* (2020) The effect of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. Prevent Med 23(3): 140–148. (In Russ.)].
https://doi.org/10.17116/profmed202023031140
24. *Adamczak DM* (2017) The Role of Toll-Like Receptors and Vitamin D in Cardiovascular Diseases. Int J Mol Sci 18(11): 2252.
https://doi.org/10.3390/ijms18112252
25. *El-Gohary OA, Allam MM* (2017) Effect of vitamin D on isoprenaline induced myocardial infarction in rats; possible role of Peroxisome Proliferator Activated Receptor-ɣ (PPAR-ɣ). Canad J Physiol Pharmacol 95(6): 641–646.
https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0150

Vitamin D Deficiency Leads to Deterioration of Post-Infarction Remodeling of the Left Ventricle in Rats

Zh. I. Ionova[a], A. A. Karpov[b], O. A. Berkovich[a], S. G. Cefu[a], L. A. Shilenko[b], M. G. Butskikh[c], A.-Kh. A. Chervaev[b], D. S. Chepurnaya[a], D. Yu. Ivkin[d], and T. D. Vlasov[a]

[a]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
[b]Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
[c]St. Petersburg Research Institute of ENT, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
[d]St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
e-mail: zhanna@ncmed.me

Coronary heart disease (CHD) is a multifactorial pathology, the progression of which is associated with the development of chronic heart failure (CHF) after a myocardial infarction (MI). Recent studies have shown that vitamin D deficiency is an independent risk factor for coronary heart disease and the severity of its course. Due to the lack of a unified understanding of the pathogenetic role of vitamin D deficiency, it is relevant to study the relationship of vitamin D deficiency with myocardial remodeling after myocardial infarction in rats. The purpose of the study. To study echocardiographic and morphological parameters of postinfarction myocardial remodeling in rats with vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency was modeled in male Wistar stock rats (n = 41) by feeding them for two months with Delta Feeds with zero vitamin D content, followed by IM modeling. The animals were divided into 3 groups: 1st – the comparison group, 2nd – rats that did not receive cholecalciferol after MI, 3rd – those who received cholecalciferol after MI. Echocardiography was performed on a high-resolution ultrasound machine MyLabTouchSL 3116 on the 30th and 60th days of the experiment after IM modeling. Content 25(OH)D in blood serum D was determined in 5 individuals from each group by the enzyme immunoassay (ELISA). Histological examination determined the size of the scar and assessed the severity of myocardial remodeling. Level of 25(OH)D in rats from group 3 was higher than in animals from comparison group 1 and group 2 (59.70 (50.50–64.80) nmol/L, 9.00 (8.12–9.54) nmol/l and 8.20 (7.60–8.31) nmol/l, respectively; p = 0.04). Cholecalciferol therapy was accompanied by a decrease in heart rate in group 3 compared with this indicator in group 2 (p = 0.0004) on day 30 after MI. Compared with group 3, animals from group 2 had a higher end diastolic size (EDS) (p = 0.002), end systolic size (ESS) (p = 0.002) and lower left ventricular shortness fraction (SF) (p = 0.002) and ejection fraction (EF) (p = 0.002) on days 30 and 60 after ischemic myocardial injury. The scar area as a percentage of the LV wall area, LV wall thickness in the area of the scar and interventricular septum (IVS), hypertrophy and dilation indices, taking into account the thickness of the LV walls, were higher in group 2 than in group 3 ($p < 0.05$). In an experimental MI model in rats with vitamin D deficiency, those who did not receive cholecalciferol therapy after MI had a significant development of myocardial hypertrophy, decreased left ventricular function, and a larger postinfarction scar area than those who received cholecalciferol.

Keywords: vitamin D deficiency, coronary heart disease, myocardial infarction, chronic heart failure