

ISSN 1561-8323 (print)

УДК [575.174.015.3:577.161.2]:616.12-073.7:616.1-056.24

Поступило в редакцию 15.08.2017

Received 15.08.2017

Член-корреспондент В. А. Снежицкий¹, Л. В. Янковская¹, Т. Л. Степура¹, **В. И. Новогран**²¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь²Городская клиническая больница № 3 г. Гродно, Гродно, Республика Беларусь**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ЛИЦ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Аннотация. Цель исследования – сравнение структурно-функциональных показателей миокарда при разных генотипах полиморфных маркеров *BsmI* (B/b) (rs1544410) и *FokI* (F/f) (rs2228570) гена рецептора витамина D (*VDR*) у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). *Материалы и методы.* Обследовано 198 пациентов с ССЗ. Определение *BsmI* и *FokI* гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции. Содержание в крови паратиреоидного гормона, 25(OH)D общего, эндотелина-1, активность ренина плазмы определяли методом иммуноферментного анализа. Определение в крови уровня кальция и фосфора проводилось колориметрическим методом. Эхокардиография выполнялась аппаратом GE Logic P5 Premium (Корея) фазированным секторным датчиком с частотой 2–4 МГц в режимах M-, B-, PW, CW. *Результаты.* Все обследованные были разделены на группы по генотипам *FokI* и *BsmI* гена *VDR*. При каждом полиморфизме группы были сопоставимы по возрасту, ССЗ, значениям артериального давления, частоте сердечных сокращений, индексу массы тела и уровням оцененных биомаркеров. Установлены достоверные ($p < 0,05$) отличия по размерам отделов аорты, левого предсердия (ЛП), размерам и объемам левого желудочка (ЛЖ) и его стенок, диаметром выходного тракта ЛЖ и фракцией выброса между группами с генотипом FF и ff. Кроме того, установлены отличия ($p < 0,05$) по размерам отделов аорты, ЛП и толщиной межжелудочковой перегородки между группами с генотипом ff и Ff. По генотипам *BsmI* гена *VDR* группы достоверно не отличались по оцененным структурно-функциональным показателям миокарда и аорты. Гипертрофия ЛЖ диагностирована у 78,6 % обследованных. *Заключение.* Полиморфизм *FokI*, но не *BsmI* гена *VDR* ассоциирован со структурно-функциональными показателями миокарда и аорты у лиц с ССЗ у жителей Гродненского региона Беларуси. С наибольшей частотой гипертрофия ЛЖ встречается при Ff (37,9 %) и Bb (33,8 %) генотипах.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VDR*, витамин D, эхокардиография, сердечно-сосудистые заболевания**Для цитирования:** Полиморфизм гена рецептора витамина D и показатели эхокардиографии у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. А. Снежицкий [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 6. – С. 96–105Corresponding Member Victor A. Snezhitskiy¹, Ludmila V. Yankouskaya¹, Tatiana L. Stepuro¹, **Victor I. Novogran**²¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus²Grodno City Clinical Hospital № 3, Grodno, Republic of Belarus**POLYMORPHISM OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE AND ECHOCARDIOGRAPHY INDICATORS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES**

Abstract. The aim of the study was to compare the structural and functional parameters of the myocardium in different genotypes of polymorphic markers *BsmI* (B/b) (rs1544410) and *FokI* (F/f) (rs2228570) of the vitamin D receptor gene (*VDR*) in individuals with cardiovascular diseases (CVD). *Materials and Methods.* We examined 198 patients with CVD. *BsmI* and *FokI* of the *VDR* gene were determined by the polymerase chain reaction. The blood levels of parathyroid hormone, 25(OH)D total, endothelin-1, plasma renin activity were revealed by the method of enzyme immunoassay. The calcium and phosphorus level in the blood was defined by the colorimetric method. Echocardiography was performed by GE Logic P5 Premium (Korea) with a phased sector sensor with a frequency of 2–4 MHz in the modes M-, B-, PW, CW. *Results.* All participants were divided into groups according to genotypes of *FokI* and *BsmI* of the *VDR* gene. For each polymorphism, the groups were comparable in age, CVD, blood pressure, heart rate, body mass index and levels of the estimated biomarkers. Significant differences ($p < 0.05$) in the sizes of the aorta and the left atrium (LA), in the sizes and volumes of the left ventricle (LV) and its walls, the diameter of the LV outlet tract and the ejection fraction between the groups with the genotypes of FF and ff were established. In addition, differences ($p < 0.05$) were found in the aorta size, LA and interventricular septum between the groups with the genotypes of ff and Ff. According to the genotypes of *BsmI* of the *VDR* gene, the groups did not differ significantly in the estimated structural and functional parameters of the myocardium and aorta. Hypertrophy of the LV is diagnosed in 78.6 % of participants. *Conclusions.* Polymorphism of *FokI*, but not of *BsmI* of the *VDR* gene is associated with structural and functional parameters of the myocardium and aorta in individuals with CVD in the Grodno region of Belarus. With the greatest frequency, LV hypertrophy occurs with Ff (37.9 %) and Bb (33.8 %).

Keywords: polymorphism of VDR gene, vitamin D, echocardiography, cardiovascular diseases

For citation: Snezhitskiy V. A., Yankouskaya L. V., Stepuro T. L., Novogran V. I. Polymorphism of the vitamin D receptor gene and echocardiography indicators in patients with cardiovascular diseases. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 6, pp. 96–105 (in Russian).

Актуальность исследований роли витамина D в организме человека продиктована широкой распространенностью его дефицита среди населения большинства стран мира, в том числе и у населения Беларуси [1; 2]. Еще в 1920-е годы при анализе показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Великобритании L. Wolff и P. D. White обратили внимание на то, что летальность от «артериосклеротических заболеваний сердца» в середине зимы на 50 % выше, чем в летние месяцы. В последующем, G. Rose, проанализировав сезонные колебания смертности от инфаркта миокарда в течение 1950–1962 гг., показал, что данные показатели в июне стабильно на 20–70 % ниже, чем в декабре. Несколько позже проведенные эпидемиологические и клинические наблюдения позволили сделать предположения, что именно низкий витамин-D-статус, оцениваемый по уровню 25-гидрокси-витамина D в крови (25(OH)D), может быть одним из факторов, определяющих географические и сезонные колебания заболеваний сердца и сосудов. В дальнейшем, витамин D начали рассматривать как фактор риска ССЗ. Так, в исследовании D. Martins и соавт. [3] с включением 7186 мужчин и 7902 женщин было установлено, что при низком уровне 25(OH)D риск развития артериальной гипертензии (АГ) повышается в 1,3 раза ($p < 0,001$), сахарного диабета в 1,98 раза, относительный риск развития ожирения составил 2,29; риск повышения уровня триглицеридов в сыворотке крови – 1,47. В дальнейшем одна за другой стали появляться публикации, подтверждающие наличие непосредственных ассоциаций между значениями витамина D и частотой ССЗ. Kendrick J. и соавт. [4] показали наличие сильной и независимой связи между дефицитом 25(OH)D и распространенностью ССЗ в большой (16603 обследованных) репрезентативной выборке взрослого населения США. У лиц со стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом (1308 обследованных, 7,9 %) уровень 25(OH)D < 20 нг/мл регистрировался значительно чаще, чем среди остальных (29,3 % по сравнению с 21,4 %, $p < 0,0001$). Причем выявленный повышенный риск развития ССЗ (OR = 1,20) при низких значениях 25(OH)D не зависел от ряда других, уже известных, факторов риска.

Если ранее изучалось влияние и взаимосвязи 25(OH)D на функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), то с открытием рецепторов витамина D (VDR) и факта, что VDR экспрессируется в клетках практически всей СССР, стали активно изучаться его «геномные» механизмы. Известно, что активация VDR происходит преимущественно кальцитриолом – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который имеет в 100 раз большее сродство к VDR, чем кальцидиол – 25(OH)D. Кроме того, многие типы клеток, в том числе гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, имеют фермент 1- α -гидроксилазу, благодаря которому происходит внутриклеточное преобразование 25(OH)D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что позволяет клеткам СССР производить активную форму витамина D для собственных регуляторных механизмов. Благодаря своим прямым эффектам $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует ренин-ангиотензиновую систему, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает интенсивность процессов коагуляции, влияет на функциональную и сократительную способность миокарда [5–7]. Данными экспериментальных исследований описано прямое действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на миокард, а именно, способность замедлять процессы старения кардиомиоцитов, регулировать их пролиферацию и ингибировать гипертрофию [8; 9]. Вместе с тем в настоящее время практически отсутствуют клинические исследования с описанием взаимосвязи VDR и их полиморфизма со структурно-функциональными показателями миокарда.

Цель исследования – сравнение структурно-функциональных показателей миокарда и аорты при разных генотипах полиморфных маркеров *BsmI* (B/b) (rs1544410) и *FokI* (F/f) (rs2228570) гена VDR у лиц с ССЗ.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 198 пациентов с ССЗ, из них 101 пациент с АГ II степени в возрасте от 30 до 64 лет (23 мужчины, 78 женщин) и 97 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), протекающей в сочетании с АГ II степени в возрасте от 35 до 79 лет (43 мужчины, 54 женщины), проживающих в г. Гродно и Гродненском районе.

На кафедре поликлинической терапии пациенты направлялись врачами терапевтами и кардиологами городских поликлиник № 1–6 г. Гродно по мере обращаемости и при подписании информированного согласия при их соответствии критериям включения/исключения из исследования. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ). Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной АГ II степени [10], в том числе в сочетании с ИБС: стабильной стенокардией напряжения и/или постинфарктным кардиосклерозом. Критериями исключения из исследования были нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (NYHA), хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, наличие заболеваний, приводящих к вторичной АГ (эндокринных, почечных и т. д.), прием глюкокортикостероидов, саркоидоз, активная форма туберкулеза легких, онкопатология и другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Всем обследованным выполняли общий анализ крови, мочи, сахар крови натощак, мочевины, креатинин. Результаты во всех случаях соответствовали норме. Забор крови из вены проводился утром, натощак, через 12–14 ч от последнего приема пищи и лекарств. Забор крови не проводился в летнее время. Всем обследованным выполнялась электрокардиография, измерялось офисное артериальное давление (АД), рост, масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) = кг/м².

Выделение ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови осуществлялось набором реагентов ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ (Литех, Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Определение полиморфного варианта *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией результата с применением соответствующего набора реагентов (Литех, Россия). Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на термоциклере Applied Biosystems 2720. Разделение продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3 %-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере и окрашенном *Zubr green*. Визуализацию и регистрацию ПЦР продуктов осуществляли с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR + Imaging System.

Выявление полиморфного варианта *FokI* (F/f) (rs2228570) гена *VDR* проводили методом анализа полиморфизма длин фрагментов, полученных в ходе рестрикции продукта ПЦР. Для амплификации указанного фрагмента использовали набор реагентов для приготовления реакционной смеси (Синтол, Россия) и синтетические олигонуклеотиды производства Праймтех (Беларусь): *VDR-Fok-F* 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGGCTCT-3' и *VDR-Fok-R* 5'-ATGGAAA-CACCTTGCTTCTTCCCTC-3'. Реакционную смесь готовили исходя из расчета на одну пробу: 10 мкл 2,5х реакционной смеси, содержащей 2,5х ПЦР-буфер (KCl, ТрисHCl (pH = 8,8), 6,25 мМ MgCl₂), *SynTaq* ДНК-полимеразу, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, 1 мкл раствора MgCl₂ (25 мМ), 1 мкл каждого праймера (10 мМ), 5 мкл образца ДНК, 7 мкл деионизированной воды ПЦР-качества. Процесс рестрикции полученных ампликонов проводили согласно инструкции набором реагентов *Jena Bioscience GmbH* (Германия). Разделение продуктов рестрикции осуществляли методом горизонтального электрофореза в 2 %-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере и окрашенном *Zubr green*. Визуализацию и регистрацию полученного результата осуществляли с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR + Imaging System.

Эхокардиография выполнялась с использованием ультразвукового аппарата высокого класса GE Logic P5 Premium (Корея) фазированным секторным датчиком с частотой 2–4 МГц в режимах М-, В-, РW, СW и цветного доплеровского картирования. Определялись следующие показатели: диаметр аорты на уровне аортального клапана (АК, мм), восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела (мм), диаметр левого предсердия (ЛП, мм), конечно-диастолический размер (КДР, мм), конечно-систолический размер (КСР, мм), конечно-диастолический объем (КДО, мл), конечно-систолический объем (КСО, мл) левого желудочка (ЛЖ). Расчет КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ударного объема (УО, мл), фракции выброса (ФВ) ЛЖ проводился в М- (L.Teichholz) и В-модальном (Simpson) режимах. Оценивалась толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) ЛЖ в диастолу и систолу, толщина задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ в диастолу и систолу. Масса миокарда ЛЖ

(ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux [10]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). Критерием диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) было значение ИММЛЖ $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин [10]. Рассчитывались следующие индексированные показатели: конечно-диастолический индекс (КДИ, мл/м^2); конечно-систолический индекс (КСИ, мл/м^2); индекс конечно-диастолического диаметра (КДД, мм/м^2); индекс конечно-систолического диаметра (КСД, мм/м^2). Оценивался диаметр выходного тракта ЛЖ (мм), скорость кровотока (м/с) и систолический градиент давления в выходном отделе ЛЖ (СГД, мм рт. ст.), верхне-нижний и поперечный размер правого предсердия (ПП, мм), диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм), толщина передней стенки ПЖ (мм). Визуально оценивалось наличие утолщения стенки аорты и атеросклеротических бляшек как признак атеросклероза аорты.

Содержание паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(ОН)D общего в плазме крови, эндотелина-1 (энд-1), активность ренина плазмы (АРП) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием оригинальных реагентов на базе научно-исследовательской части ГрГМУ. Определение уровня кальция (Ca) и фосфора (P) в плазме крови проводилось колориметрическим методом. Для анализа использовали однократно размороженную сыворотку крови.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в абсолютных числах и в виде %, а также в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75) либо в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В каждой исследуемой группе проводили оценку соответствия распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга, значение $p > 0,05$ свидетельствовало о выполнении условий данного равновесия. Для исследования влияния нескольких факторов, а также их композиций на величину изучаемого показателя применялся дисперсионный анализ ANOVA (Дункан-тест). Сравнение частоты встречаемости (%) проводилось по Difference test. Для оценки взаимосвязи между переменными использовался корреляционный анализ Спирмана (R). Статистически значимыми считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все обследованные были разделены на группы по генотипам полиморфного маркера *FokI* (F/f) и *BsmI* (B/b) гена *VDR* как представлено в табл. 1. Наибольшее число обследованных имело гетерозиготный генотип. При каждом полиморфизме группы были сопоставимы по возрасту, ССЗ, значениям САД, ДАД, ЧСС, ИМТ и уровням оцененных биомаркеров (табл. 1). Уровень 25(ОН)D в плазме крови был ниже при генотипе Bb, чем при генотипе BB.

Т а б л и ц а 1. Общая характеристика обследованных при разных генотипах полиморфных маркеров *FokI* (F/f) (rs2228570) и *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR*

T a b l e 1. General characteristic of the examined patients with different genotypes of the polymorphic markers *FokI* (F/f) (rs2228570) and *BsmI* (B/b) (rs1544410) of the *VDR* gene

Показатель Index	Генотип Genotype					
	<i>FokI</i>			<i>BsmI</i>		
	FF	Ff	ff	bb	Bb	BB
<i>n</i>	67	91	40	77	81	28
АГ/ИБС, <i>n</i>	28/39	51/40	22/18	25/32	43/38	16/12
Возраст, годы	58,7 ± 9,7	56,4 ± 9,0	55,7 ± 11,5	55,9 ± 9,2	56,3 ± 10,1	58,0 ± 9,7
Пол, м/ж	26/41	27/64	13/27	24/53	28/53	10/18
САД, мм рт. ст.	141,6 ± 15,8	141,9 ± 17,2	143,2 ± 18,4	143,5 ± 16,6	141,2 ± 16,5	141,3 ± 18,4
ДАД, мм рт. ст.	88,0 ± 9,4	89,4 ± 10,2	89,4 ± 12,8	90,5 ± 10,5	87,8 ± 10,5	87,8 ± 9,3
ЧСС, уд/мин	70,8 ± 11,5	70,1 ± 12,2	69,8 ± 12,8	71,1 ± 12,0	69,1 ± 13,0	70,3 ± 10,4
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 4,8	30,7 ± 5,6	29,1 ± 4,7	29,5 ± 4,8	30,9 ± 5,7	30,2 ± 4,9
25(ОН)D, нг/мл	20,98 (10,8; 26,3)	19,1 (12,7; 28,0)	23,3 (12,8; 32,2)	23,2 (15,2; 32,2)	18,1 (12,5; 27,5)**	24,1 (17,2; 29,1)*
ПТГ, пг/мл	47,6 (35,2; 65,1)	42,3 (24,7; 66,9)	35,2 (28,1; 69,9)	39,0 (28,2; 63,5)	47,1 (30,9; 72,1)	45,3 (24,8; 65,1)
Ca, ммоль/л	2,39 ± 0,15	2,38 ± 0,16	2,38 ± 0,17	2,36 ± 0,15	2,39 ± 0,16	2,40 ± 0,15

Окончание табл. 1

Показатель Index	Генотип Genotype					
	<i>FokI</i>			<i>BsmI</i>		
	FF	Ff	ff	bb	Bb	BB
Р, ммоль/л	1,09 ± 0,21	1,04 ± 0,25	1,12 ± 0,29	1,08 ± 0,23	1,07 ± 0,29	1,04 ± 0,20
АРП, нг/мл/ч	0,77 (0,49; 2,53)	0,79 (0,56; 1,27)	0,82 (0,55; 1,08)	0,80 (0,56; 1,12)	0,82 (0,46; 1,80)	0,66 (0,48; 0,81)
Энд-1, пг/мл	0,54 (0,29; 0,65)	0,53 (0,32; 0,59)	0,51 (0,34; 0,59)	0,52 (0,38; 0,61)	0,52 (0,31; 0,63)	0,55 (0,39; 0,63)

Примечание: * – при $p < 0,05$ при сравнении с группой Bb; ** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой BB.

Note: * – при $p < 0,05$ при сравнении с группой Bb; ** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой BB.

Средние значения показателей Эхо-КГ лиц с ССЗ и их сравнение при разделении по генотипу полиморфного маркера *FokI* (F/f) гена *VDR* представлены в табл. 2, из которой видно, что имелись достоверные отличия по размерам отделов аорты, ЛП, КСР и КСО ЛЖ, МЖП(д), ЗСЛЖ(с), КСИ, диаметром выходного тракта ЛЖ и ФВ между группами с доминантным генотипом FF и рецессивным генотипом ff. Кроме того, имелись достоверные отличия по диаметру аорты на уровне АК, размером ЛП и толщиной МЖП в диастолу между группами с генотипом ff и Ff (табл. 2).

Таблица 2. Показатели Эхо-КГ у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями с различным генотипом полиморфного маркера *FokI* (F/f) (rs2228570) гена *VDR*

Table 2. Echocardiography indicators of patients with cardiovascular diseases with different genotype of the polymorphic markers *FokI* (F/f) (rs2228570) of the *VDR* gene

Показатель Index	Генотип Genotype		
	FF	Ff	ff
Диаметр аорты на уровне АК, мм	31,0 ± 2,9***	31,0 ± 3,9***	29,0 ± 4,1*,**
Восходящий отдел аорты, мм	31,8 ± 3,4***	30,9 ± 3,0	30,2 ± 2,9*
Дуга аорты, мм	25,1 ± 2,4***	24,5 ± 1,4	24,1 ± 2,0*
Нисходящий отдел аорты, мм	23,2 ± 2,4	23,0 ± 1,6	22,5 ± 2,0
ЛП, мм	35,3 ± 5,8***	35,5 ± 7,0***	32,6 ± 4,2*,**
КСР ЛЖ, мм	52,0 ± 7,2	51,2 ± 4,2	50,0 ± 2,9
КСР ЛЖ, мм	34,9 ± 6,0***	33,4 ± 4,0	32,3 ± 2,8*
КСО ЛЖ, мл	121,7 ± 28,7	122,2 ± 30,8	111,5 ± 15,3
КСО ЛЖ, мл	47,3 ± 18,3***	43,9 ± 18,1	38,4 ± 7,9*
УО, мл	75,6 ± 16,0	78,2 ± 16,5	7,9 ± 9,7
ФВ, %	62,6 ± 6,1***	64,4 ± 4,9	65,4 ± 4,0*
МЖП (д), мм	12,2 ± 1,8***	12,2 ± 2,0***	11,4 ± 1,8*,**
МЖП (с), мм	16,4 ± 1,6	16,0 ± 1,9	15,8 ± 1,9
ЗСЛЖ (д), мм	11,5 ± 1,3	11,5 ± 1,5	11,2 ± 1,3
ЗСЛЖ (с), мм	16,4 ± 1,5***	16,0 ± 1,5	15,6 ± 1,5*
ММЛЖ, г	242,7 ± 52,8	241,5 ± 52,7	225,3 ± 45,3
ИММ ЛЖ, г/м ²	126,2 ± 26,4	124,1 ± 22,6	120,1 ± 26,6
КДИ, мл/м ²	62,7 ± 13,2	62,7 ± 13,5	59,5 ± 9,2
КСИ, мл/м ²	24,1 ± 9,1***	22,3 ± 8,0	20,3 ± 4,61
Индекс КДД, мм/м ²	27,0 ± 4,2	26,7 ± 2,6	26,9 ± 3,0
Индекс КСД, мм/м ²	18,0 ± 3,1	17,4 ± 2,0	17,3 ± 2,4
Диаметр выходного тракта ЛЖ, мм	20,4 ± 1,1***	20,5 ± 1,1	21,0 ± 1,3*
Скорость кровотока в ЛЖ, м/с	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2
СГД, мм рт. ст.	5,0 ± 2,0	4,5 ± 1,2	4,9 ± 1,9
ПП, поперечный размер, мм	32,2 ± 6,0	32,2 ± 5,7	30,6 ± 3,8
ПП, верх/вниз, мм	40,8 ± 5,2	41,8 ± 6,1	39,4 ± 4,2

Окончание табл. 2

Показатель Index	Генотип Genotype		
	FF	Ff	ff
ПЖ, мм	23,4 ± 1,9	23,3 ± 2,7	23,2 ± 2,1
Толщина передней стенки ПЖ, мм	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,8
Признака атеросклероза аорты, n	33	57	15

Примечание: * – при $p < 0,05$ при сравнении с группой FF; ** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой Ff; *** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой ff.

NOTE: * – при $p < 0,05$ при сравнении с группой FF; ** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой Ff; *** – при $p < 0,05$ при сравнении с группой ff.

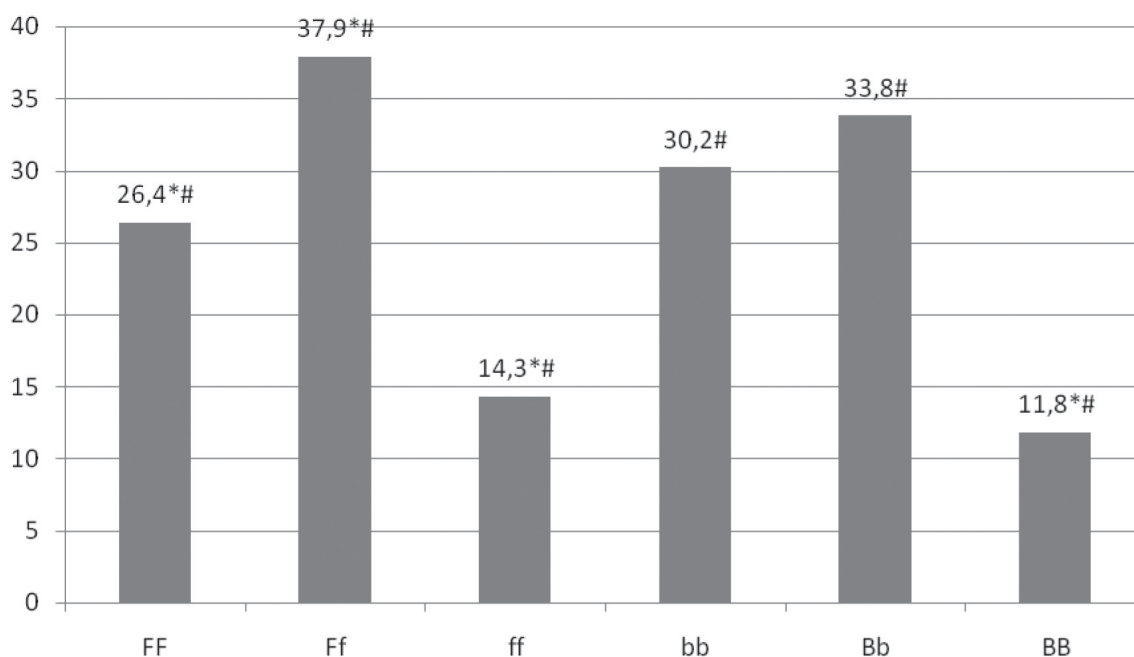
Медианы значений Эхо-КГ и их сравнение при разделении по генотипу полиморфного маркера *BsmI* (B/b) гена *VDR* у лиц с ССЗ представлены в табл. 3, из которой видно, что группы достоверно не отличались по оцененным структурно-функциональным показателям миокарда и аорты.

Таблица 3. Показатели Эхо-КГ при разделении по генотипу полиморфного маркера *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR* у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Table 3. Echocardiography indicators of patients with cardiovascular diseases divided according to the genotype of the polymorphic marker *BsmI* (B/b) (rs1544410) of the *VDR* gene

Показатель Index	Генотип Genotype		
	bb	Bb	BB
Диаметр аорты на уровне АК, мм	30,0 ± 4,1	30,8 ± 3,3	30,3 ± 2,8
Восходящий отдел аорты, мм	30,6 ± 3,1	31,2 ± 3,0	30,8 ± 3,0
Дуга аорты, мм	24,3 ± 1,6	24,7 ± 1,6	24,4 ± 1,0
Нисходящий отдел аорты, мм	23,0 ± 1,7	23,0 ± 1,4	22,4 ± 1,8
ЛП, передне-задний размер, мм	34,3 ± 5,4	34,7 ± 7,1	33,2 ± 4,6
КДР ЛЖ, мм	50,6 ± 4,4	51,5 ± 4,2	52,3 ± 8,2
КСР ЛЖ, мм	33,1 ± 4,3	33,5 ± 4,4	34,3 ± 5,2
КДО ЛЖ, мл	115,4 ± 25,0	122,8 ± 31,2	119,0 ± 23,7
КСО ЛЖ, мл	41,6 ± 15,5	45,0 ± 19,3	42,7 ± 10,6
УО, мл	74,7 ± 15,9	77,5 ± 15,5	76,3 ± 14,4
ФВ, %	64,4 ± 6,0	64,0 ± 5,0	64,8 ± 2,7
МЖП (д), мм	11,9 ± 2,0	12,2 ± 2,2	11,9 ± 1,2
МЖП (с), мм	16,0 ± 1,9	16,0 ± 2,1	16,1 ± 0,9
ЗСЛЖ (д), мм	11,3 ± 1,3	11,4 ± 1,7	11,4 ± 1,0
ЗСЛЖ (с), мм	16,0 ± 1,6	15,8 ± 1,6	16,2 ± 1,0
ММЛЖ, г	227 ± 50,8	244,1 ± 58,2	239 ± 39,4
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,7 ± 25,5	123,7 ± 23,2	127,0 ± 28,8
КДИ, мл/м ²	60,3 ± 21,6	62,5 ± 13,4	62,3 ± 12,2
КСИ, мл/м ²	21,6 ± 7,8	22,5 ± 8,6	22,4 ± 5,6
Индекс КДД, мм/м ²	26,7 ± 2,9	26,5 ± 2,7	27,5 ± 4,7
Индекс КСД, мм/м ²	17,5 ± 2,4	17,2 ± 2,2	18,0 ± 3,1
Диаметр выходного тракта ЛЖ, мм	20,7 ± 1,4	20,3 ± 0,9	20,5 ± 1,1
Скорость кровотока в ЛЖ, м/сек	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2
СГД, мм рт. ст.	4,9 ± 1,7	4,5 ± 1,2	5,0 ± 2,4
ПП, поперечный размер, мм	31,5 ± 5,5	31,6 ± 5,9	32,6 ± 4,5
ПП, верх/вниз, мм	40,9 ± 5,0	41,0 ± 6,5	40,8 ± 4,5
ПЖ, мм	23,2 ± 2,5	23,3 ± 2,4	23,3 ± 0,8
Толщина передней стенки ПЖ, мм	3,17 ± 0,7	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,3
Признака атеросклероза аорты, n	38	43	14

ГЛЖ диагностирована у 78,6 % обследованных. Частота встречаемости ГЛЖ у обследованных с различными генотипами представлена на рисунке.



Частота встречаемости гипертрофии ЛЖ (%) у лиц с ССЗ с различным генотипом полиморфных маркеров *FokI* (F/f) (rs2228570) и *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR*: * – при $p < 0,05$ при сравнении с гетерозиготным генотипом по данному полиморфизму, # – $p < 0,05$ при сравнении с гомозиготным генотипом по данному полиморфизму

Frequency of occurrence of left ventricle hypertrophy (%) of patients with cardiovascular diseases with different genotypes of polymorphic markers *FokI* (F/f) (rs2228570) and *BsmI* (B/b) (rs1544410) of the *VDR* gene: * – at $p < 0.05$ in comparison to the heterozygous genotype according to the given polymorphism, # – $p < 0.05$ in comparison to the heterozygous genotype according to the given polymorphism

Несмотря на отсутствие достоверных отличий по средним значениям показателей ММЛЖ, ИММЛЖ имелись достоверные отличия по частоте встречаемости ГЛЖ между представленными генотипами, так с наибольшей частотой ГЛЖ встречалось у лиц с Ff и Bb генотипом, с наименьшей частотой при гомозиготных ff и BB генотипах (рисунок).

Учитывая обнаружение *VDR* в кардиомиоцитах и установление соответствующей роли витамина D при ССЗ, активно стала изучаться связь полиморфизма *VDR* со структурно-функциональными показателями миокарда и особенно с гипертрофией ЛЖ, прежде всего у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Так, данными отдельных исследований установлена независимая взаимосвязь полиморфизма *BsmI* гена *VDR* с гипертрофией ЛЖ и ее прогрессированием у пациентов, находящихся на гемодиализе, а частота и количество В-аллеля были непосредственно связаны с ИММЛЖ в этой популяции [11]. Несмотря на то что формирование гипертрофии ЛЖ у пациентов с гемодиализом связано с перегрузкой давлением и целым рядом как гемодинамических, так и других факторов, наличие мутантного варианта *BsmI* гена *VDR* было предложено в качестве нового маркера нарушенного сигнального пути витамина D, определяющего развитие гипертрофии ЛЖ [12]. Авторами отдельных исследований предложено рассматривать аллель В полиморфизма *BsmI VDR* как генетический фактор риска развития ГЛЖ у пациентов с 3b стадией ХБП, поскольку присутствие аллели В *BsmI* либо в гетерозиготном, либо в гомозиготном состоянии повышает риск развития гипертрофии ЛЖ в 21–40 раз, по сравнению с наличием аллеля b, при этом уровень 25(OH)D не отличался между генотипами ни при *BsmI*, ни при *FokI* полиморфизме [13].

Известно, что ПТГ работает с витамином D по принципу обратной взаимосвязи. Ряд исследований направлены на изучение роли полиморфизма *VDR* в развитии вторичного гиперпаратир-

реоицизма, что является одним из основных осложнений у лиц с ХБП. Установлено, что у пациентов с ВВ генотипом, уровень ПТГ ниже, а уровень кальцитриола выше, чем у лиц с bb генотипом на разных стадиях ХБП [14]. В свою очередь полиморфизм *FokI VDR* тоже оказывает влияние на уровень ПТГ, который выше при генотипе FF, чем при Ff и ff у пациентов с ХБП, при этом не обнаружено отличий по уровню кальцидиола и кальция [15]. Некоторые авторы обнаружили положительную корреляцию между количеством В-аллелей и ИММЛЖ и достоверно более низким содержанием 25(OH)D в сыворотке у пациентов с генотипом ВВ по сравнению с генотипами Vb и bb [12]. По данным других исследований, содержание 25(OH)D напротив было ниже в группе пациентов с генотипом bb [13].

Результатами нашего исследования у лиц без ХБП не установлено отличий по уровню ПТГ при разных генотипах ни *BsmI*, ни *FokI* полиморфизма *VDR*. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше у лиц с ССЗ с генотипом ВВ, чем с Vb. Вместе с тем следует помнить, что уровень 25(OH)D зависит и от ряда других факторов [2; 7], влияние которых детально не анализировалось в данном сообщении.

Нами впервые описаны целый ряд отличий между показателями Эхо-КГ у лиц с ССЗ при разных генотипах полиморфизма *FokI VDR* при сопоставимости групп по ряду оцененных биомаркеров, значениям САД, ДАД, ЧСС, полу, возрасту, диагнозу, ИМТ. Так, при генотипе FF больше размеры аорты и ее отделов, больше размеры ЛП, толщина стенок ЛЖ и ФВ, чем при генотипе ff. Вместе с тем ассоциация определенного полиморфизма *VDR* со структурно-функциональными показателями миокарда и аорты не обязательно подразумевает причинную роль полиморфизма и не позволяет использовать полиморфизм *VDR* в качестве диагностического критерия.

Заключение. Таким образом, полиморфизм *FokI* (F/f) (rs2228570), но не *BsmI* (B/b) (rs1544410) гена *VDR* ассоциирован со структурно-функциональными показателями миокарда и аорты у лиц с ССЗ у жителей Гродненского региона Беларуси. С наибольшей частотой гипертрофия ЛЖ встречается при Ff (37,9 %) и Vb (33,8 %) генотипах полиморфных маркеров *FokI* (F/f) и *BsmI* (B/b) гена *VDR*. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении как экспериментальные, так и клинические, с оценкой возможного влияния активных метаболитов витамина D на процессы ремоделирования миокарда, регресса гипертрофии ЛЖ, с учетом полиморфизма *FokI* гена *VDR*.

Список использованных источников

1. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / A. Mithal [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2009. – Vol. 20, N 11. – P. 1807–1820. doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6
2. Взаимосвязь уровня витамина D с возрастом, полом, диагнозом и факторами сердечно-сосудистого риска / Л. В. Янковская [и др.] // *Мед. журн. БГМУ.* – 2017. – № 2. – С. 115–120
3. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, N 11. – P. 1159–1165. doi.org/10.1001/archinte.167.11.1159
4. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205, N 1. – P. 255–260. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033
5. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine / G. K. Gupta [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2012. – Vol. 93, N 1. – P. 82–90. doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.04.006
6. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility / D. X. Tishkoff [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149(2). – P. 558–564. doi.org/10.1210/en.2007-0805
7. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Поворознюк [и др.] // *Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та.* – 2015. – № 2. – С. 6–14.
8. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy / T. D. O'Connell [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology.* – 1997. – Vol. 272(4). – P. 1751–1758.
9. Norman, P. E. Vitamin D and Cardiovascular Disease / P. E. Norman, J. T. Powell // *Circulation Research.* – 2014. – Vol. 114, N 2. – P. 379–393. doi.org/10.1161/circresaha.113.301241
10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357. doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
11. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism Is Associated With Left Ventricular (LV) Mass and Predicts Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Progression in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients / A. Testa [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2010. – Vol. 25, N 2. – P. 313–319. doi.org/10.1359/jbmr.090717

12. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients / A. M. El-Shehaby [et al.] // *Scand J. Clin. Lab. Investig.* – 2013. – Vol. 73, N 1. – P. 75–81. doi.org/10.3109/00365513.2012.743163
13. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease / D. Santoro [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 1029–1037. doi.org/10.3390/nu6031029
14. The BsmI vitamin D-receptor polymorphism and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol / S. Schmidt [et al.] // Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, N 8. – P. 1771–1772. doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027783
15. Association between vitamin D receptor FokI Polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure / E. Vigo Gago [et al.] // *J. Endocrinol. Investig.* – 2005. – Vol. 28, N 4. – P. 117–121. doi.org/10.1007/bf03345353

References

1. Mithal A., Wahl D. A., Bonjour J. P., Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Eisman J. A., El-Hajj Fuleihan G., Josse R. G., Lips P., Morales-Torres J. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*, 2009, vol. 20, no. 11, pp. 1807–1820. doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6
2. Yankouskaya L. V., Snezhitskiy V. A., Povoroznyuk V. V., Moiseenok A. G., Yahorchanka N. P. The relationship of vitamin D with age, sex, diagnosis and the factors of cardiovascular risk. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2017, no. 2, pp. 115–120 (in Russian).
3. Martins D., Wolf M., Pan D., Zadshir A., Tareen N., Thadhani R., Felsenfeld A., Levine B., Mehrotra R., Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 2007, vol. 167, no. 11, pp. 1159–1165. doi.org/10.1001/archinte.167.11.1159
4. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 205, no. 1, pp. 255–260. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033
5. Gupta G. K., Agrawal T., DelCore M. G., Mohiuddin S. M., Agrawal D. K. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Experimental and Molecular Pathology*, 2012, vol. 93, no. 1, pp. 82–90. doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.04.006
6. Tishkoff D. X., Nibbelink K. A., Holmberg K. H., Dandu L., Simpson R. U. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*, 2008, vol. 149, no. 2, pp. 558–564. doi.org/10.1210/en.2007-0805
7. Povoroznyuk V. V., Snezhitskiy V. A., Yankouskaya L. V., Maylyan E. A., Reznichenko N. A., Maylyan D. E. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*, 2015, no. 2, pp. 6–14 (in Russian).
8. O'Connell T. D., Berry J. E., Jarvis A. K., Somerman M. J., Simpson R. U. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 1997, vol. 272, no. 4, pp. 1751–1758.
9. Norman P. E., Powell J. T. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 2014, vol. 114, no. 2, pp. 379–393. doi.org/10.1161/circresaha.113.301241
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357. doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
11. Testa A., Mallamaci F., Benedetto F., Pisano A., Tripepi G., Malatino L., Thadhani R., Zoccali C. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism Is Associated With Left Ventricular (LV) Mass and Predicts Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Progression in End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, vol. 25, no. 2, pp. 313–319. https://doi.org/10.1359/jbmr.090717
12. El-Shehaby A. M., El-Khatib M. M., Marzouk S., Battah A. A. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2013, vol. 73, no. 1, pp. 75–81. doi.org/10.3109/00365513.2012.743163
13. Santoro D., Gagliostro G., Alibrandi A., Ientile R., Bellinghieri G., Savica V., Buemi M., Caccamo D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 1029–1037. doi.org/10.3390/nu6031029
14. Schmidt S., Chudek J., Karkoszka H., Heemann U., Reichel H., Rambašek M., Kokot F., Ritz E. The BsmI vitamin D-receptor polymorphism and secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1997, vol. 12, no. 8, pp. 1 771–1772. doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027783
15. Vigo Gago E., Cadarso-Suárez C., Perez-Fernandez R., Romero Burgos R., Devesa Mugica J., Segura Iglesias C. Association between vitamin D receptor FokI. Polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2005, vol. 28, no. 4, pp. 117–121. doi.org/10.1007/bf03345353

Информация об авторах

Снежицкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: snezh@grsmu.by.

Янковская Людмила Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: yankovliuda@yandex.ru.

Степура Татьяна Леонидовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mikhno_t@yahoo.com.

Новогран Виктор Иванович – заведующий отделением. Городская клиническая больница № 3 г. Гродно (бул. Ленинского Комсомола, 59, 230030, Гродно, Республика Беларусь).

Information about the authors

Snezhitskiy Victor Aleksandrovich – Corresponding Member, D. Sc. (Medicine), Professor, Rector. Grodno State Medical University (Gorkii Str., 80, 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: snezh@grsmu.by.

Yankouskaya Ludmila Valerievna – Ph. D. (Medicine), Assistant Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (Gorkii Str., 80, 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: yankovliuda@yandex.ru.

Stepuro Tatiana Leonidovna – Ph. D. (Biology), Researcher. Grodno State Medical University (Gorkii Str., 80, 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mikhno_t@yahoo.com.

Novogran Victor Ivanovich – Head of the Department. Grodno City Clinical Hospital № 3 (59, Leninskogo Komсомola Blvd., 230030, Grodno, Republic of Belarus).