



Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии

Е.В.Ших, Н.М.Милотова

ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва,

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Изучение ассоциации Fok I полиморфизма гена VDR с различиями в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и состоянии фосфорно-кальциевого обмена при артериальной гипертензии (АГ) проводилось на 49 больных (19 мужчин и 30 женщин) с артериальной гипертензией (АГ). Больным проводили суточное мониторирование артериального давления, анализ параметров РААС (ренина, ангиотензина I), уровней общего и ионизированного кальция, фосфора и генетическое тестирование методом ПЦР-ПДРФ. Было установлено, что Fok I полиморфизм гена VDR ассоциирован с изменением возраста возникновения АГ и с вариабельностью дневных значений САД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, витамин D, рецептор витамина D (VDR), полиморфизм гена VDR.

Рациональное лечение артериальной гипертензии (АГ) является одной из самых актуальных проблем современной кардиологии. По данным эпидемиологических исследований, среди населения планеты АГ страдают от 450 до 900 млн. человек, в России – более 40 млн. человек [4]. В странах Запада артериальное давление (АД) должным образом контролируется менее чем у 30% населения, а в России у 17,5% женщин и 5,7% мужчин больных АГ. Коррекция факторов риска реально позволяет снизить показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Поэтому польза от снижения АД доказана не только в целом ряде крупных многоцентровых исследований, но и реальным увеличением продолжительности жизни [2].

Особое внимание в последние десятилетия уделялось изучению функций и

механизмов действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В настоящее время, РААС занимает ведущее место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и АГ [2, 3, 19]. В последние десятилетия в зарубежных статьях стали появляться новые данные о возможной протективной роли витамина D и его аналогов при различных ССЗ, и в частности, о его влиянии на работу РААС [16, 19, 20].

Для более подробного изложения проблемы рассмотрим систему витамина D и его метаболизма. Витамин D был открыт Виндаусом в начале 30-х годов прошлого столетия. Известны 2 различные формы витамина D – эргокальциферол (витамин D₂, который и был открыт первым) и холекальциферол (витамин D₃). Витамин D₂ абсорбируется, преимущественно, из обогащенных пищевых продуктов. Физиоло-

гический уровень витамина D₃ зависит от его поступления с пищей, а также от процессов его биосинтеза из 7-дегидрохолестерола в глубоко расположенных и активно растущих слоях эпидермиса под влиянием УФ солнечных лучей. Витамины D₂ и D₃ имеют природные провитамины – эргостерин и 7-дегидрохолестерол, соответственно. При (облучении УФ-светом) провитамины превращаются в соответствующие витамины [1, 5].

Метаболизм холекальциферола в организме человека включает следующие этапы (рис.1): под воздействием солнечных УФ-лучей из 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) образуется прехолекальциферол (пре-витамин D₃), последний переходит в витамин D₃ (холекальциферол) под действием температуры тела [12]. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Там он метаболизируется с помощью фермента 25-гидроксилазы до 25-гидроксиохолекальциферола – 25(OH)D₃. Последний является главным циркулирующим метаболитом витамина D и имеет очень низкую биологическую активность. По концентрации 25(OH)D₃ судят о содержании в орга-



Рис. 1. Схематичное изображение метаболизма витамина D

низме всех форм витамина D, что может быть использовано для определения обеспеченности им организма. Далее, 25(OH)D₃ в проксимальных почечных канальцах под действием митохондриального фермента 1α-гидроксилазы подвергается 1- или 24-гидроксилированию с образованием 1,25(OH)₂D₃ (Кальцитриола) или 24,25(OH)₂D₃ (Секакальцифедола) соответственно [1, 5, 12].

Выяснилось, что главным ферментом, осуществляющим реакцию гидроксилирования витамина D₃ в 25(OH)D₃, является CYP3A4 или по-другому 25-гидроксилаза. Гидроксилирование 25(OH)D₃ до 1,25(OH)₂D₃ и 24,25(OH)₂D₃ осуществляют 2 изофермента цитохрома P-450:

Таблица 1
Классификация статуса витамина D в соответствии с концентрацией 25(OH)D₃

Статус	Концентрация 25(OH)D ₃ (нмоль/л)	Биохимические/клинические симптомы
Дефицит	0-25	Тяжелый гиперпаратиреоз, мальабсорбция кальция, рахит, остеомаляция, миопатия
Недостаточность	>25-50	Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение абсорбции кальция в кишке и минеральной плотности костной ткани, субклиническая миопатия
Гиповитаминоз	>50-70 и менее 100	Снижение содержания витамина D в организме, незначительное повышение уровня ПТГ
Норма	От 70-100 до 250	Витамин D-зависимые функции не нарушены
Токсичность	Более 250	Чрезмерная абсорбция кальция в кишке, гиперкальциемия

CYP27A1 и CYP27B1. Они локализованы в проксимальных почечных канальцах [3, 7, 11].

В зависимости от его концентрации в крови, выделяют следующие витамин D-зависимые состояния (табл. 1): дефицит, недостаточность, гиповитаминоз, норма, токсичность и их клинические проявления [31].

С учетом названных критериев было выяснено, что 1 млрд. человек во всем мире имеет дефицит витамина D или его недостаточность [12].

Многие факторы влияют на статус витамина D. Самой частой причиной недостаточности или дефицита витамина D является недостаточное его поступление в организм. К пищевым продуктам, содержащим витамин D в натуральном виде, можно отнести жирные сорта рыбы: лосось, макрель и сельдь, печень трески, и высушенные на солнце грибы Шиитаке, содержащие до 1600 МЕ витамина D на 100 г сухой массы [12].

Наша кожа и УФ-лучи – это основной источник витамина D. В коже взрослого человека на 1 см² под действием УФ-лучей синтезируется 1 нг холекальциферола [12]. Старение, повышенная пигментация кожи и ожирение сопровождаются дефицитом витамина D. Уровень 7-дегидрохолестерола в коже с возрастом снижается. У лиц 70 лет и старше продуцируется только 25% холекальциферола по сравнению с молодыми [12]. Кроме того, солнцезащитные средства эффективно поглощают солнечные УФ-лучи. Проницаемость белой кожи для УФ-лучей составляет около 20-30%, тогда как для сильно пигментированной кожи – менее 5%. Витамин D депонируется в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки. Однако при ожирении у детей и взрослых холекальциферол депониру-

ется в более глубоких слоях подкожно-жировой клетчатки, что затрудняет его биодоступность [12].

При наличии достаточного содержания витамина D в крови может иметь место низкая продукция 1,25(OH)₂D₃. Одной из главных причин снижения синтеза – дефект почечного, окончательного этапа образования 1,25(OH)₂D₃ [3, 5]. Уменьшение продукции 1,25(OH)₂D₃ наблюдается уже при умеренном снижении азотовыделительной функции почек, а именно при значении показателя клубочковой фильтрации <60 мл/мин. Воспалительные заболевания могут также вести к снижению активности 1α-гидроксилазы в почечных канальцах [18].

Основная функция веществ группы витамина D – это, прежде всего, регуляция костного метаболизма. Только 10-15% кальция и около 60% фосфора абсорбируется без участия витамина D. 1,25(OH)₂D₃ – гормонально-активная форма витамина D, взаимодействуя с рецептором витамина D (VDR), повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике до 30-40% и 80%, соответственно. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, что также необходимо для создания оптимальных условий ее роста. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но также самим уровнем ионизированного кальция, паратиреоидным гормоном (ПТГ) и кальцитонином [5, 12].

Как было отмечено выше, активные метаболиты витамина D действуют на уровне органов-мишеней, обладающих специфическими рецепторами витамина D (VDR). VDR – это член подсемейства тиреоидных гормонов (ТЗ), являющийся ядерным транскрипционным фактором

[10]. Как и рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы витамина D после связывания с лигандом активируются, и, взаимодействуя в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов. VDR широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладко-мышечных клетках, поджелудочной, предстательной и паращитовидной железах, коже и других органах [12, 19]. Однако широкое распространение VDR в тканях предполагает, что данная система помимо кальциевого гомеостаза, имеет дополнительные физиологические функции. Действительно, было показано, что витамин D и его активные метаболиты играют важную роль в иммунной, сердечно-сосудистой, репродуктивной системах, в углеводном обмене, росте волос, а также тормозят пролиферацию кератиноцитов кожи и активируют их дифференцировку, предотвращают развитие различных опухолей [12, 16, 22, 32]. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ прямо или опосредованно контролирует работу более чем 200 генов, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез. Данная регуляция заключается в уменьшении клеточной пролиферации как нормальных, так и раковых клеток, и в ускорении их конечной дифференцировки [12].

Согласно клиническим исследованиям, имеется обратная связь между низким уровнем витамина D и активностью ренина плазмы, уровнем АД, атеросклерозом коронарных артерий и различными ССЗ, в частности АГ [9, 16, 20, 31].

В 1979 г. Rostand сообщил свои наблюдения о том, что у людей, живущих в

северных широтах, выше риск развития АГ. Он предположил, что при увеличении расстояния от экватора снижается синтез витамина D и развивается его дефицит [25]. Действительно, было замечено, что с каждыми 10° удаления от экватора происходит прогрессивное снижение интенсивности УФ-излучения, обуславливающее снижение синтеза витамина D в коже и уменьшение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови (рис. 2). Проведенные экологические исследования выявили более высокую частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ с увеличением расстояния от экватора [25, 31]. В исследовании INTERSALT показана выраженная положительная взаимосвязь

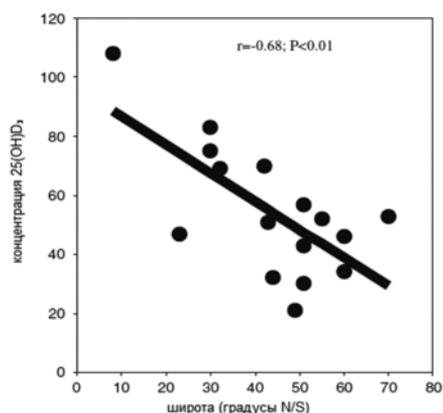


Рис. 2. Средние значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ у детей, подростков и взрослых в соответствии с географической широтой

между средними значениями систолического и диастолического АД (САД, ДАД) по отношению к значениям широты к северу или югу от экватора. Т.е. увеличение средних значений САД и ДАД при удалении севернее или южнее от экватора [13].

Krause и соавт. подвергали УФ-излучению пациентов с АГ 3 раза в неделю в течение 6 недель. Наряду с увеличе-

нием уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме на 162%, происходило снижение САД и ДАД на 6 мм рт.ст. [15]. Кроме того, сообщалось, что 4-недельная терапия витамином D и кальцием уменьшала систолическое АД в группе пожилых женщин без АГ, имеющих дефицит витамина D, и что терапия витамином D в течение 18-недель у лиц с АГ уменьшала АД, активность ренина плазмы и уровень АТ II [24].

В проспективном исследовании, проведенном J.P. Forman, E. Giovannucci и соавт., оценивалась независимая взаимосвязь между измеренными и прогнозируемыми уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ и риском развития АГ. Было выявлено, что риск развития АГ в группе мужчин и женщин, имеющих уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в пределах дефицита или тенденцию к его снижению, достоверно выше по сравнению с группой, где уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был в пределах нормы. Причем эта взаимосвязь не зависела от возраста, индекса массы тела (ИМТ), физической активности, расы и других факторов [8].

Другое проспективное исследование проводилось на основе выборки пациентов из Фрамингемского исследования. T.J. Wang и соавт. [28] изучили взаимосвязь между статусом витамина D и риском сердечно-сосудистых событий (ССС). В данном исследовании концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3 < 37,5$ нмоль/л была определена как дефицит витамина D. В течение последующих 7,6 лет (в среднем 5,4 лет), 120 участников исследования (из них 57 женщин) пережили первый случай сердечно-сосудистого заболевания. Частота развития СССР была приблизительно вдвое выше у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D, т.е. при концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3 < 37,5$ нмоль/л, чем у пациентов с концентраци-

ей $25(\text{OH})\text{D}_3 > 37,5$ нмоль/л, 8,9% и 4,4%, соответственно ($p < 0,001$). Наиболее высокая частота СССР наблюдалась у пациентов с дефицитом витамина D и АГ, по сравнению с пациентами с дефицитом витамина D, но без АГ, 14,2% и 5,1% соответственно ($p < 0,001$).

С учетом вышесказанного, было выделено несколько потенциальных механизмов действия, с помощью которых витамин D и его метаболиты оказывают протективные эффекты при различных ССЗ [18]. Они следующие: во-первых, противовоспалительный и антиатеросклеротический эффекты; во-вторых, предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации гладко-мышечных клеток; в-третьих, регуляция РААС. Рассмотрим данные механизмы подробнее.

Как указывалось ранее, витамин D обладает иммунорегулирующим действием, приводя к образованию цитокинового профиля, который уменьшает воспаление [12, 21]. Одновременно с этими данными, Watson и соавт. [29] выявили обратную корреляцию между уровнем витамина D и кальцификацией коронарных сосудов, что также предполагает защитную роль витамина D в предотвращении атерогенеза. Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что витамин D может ингибировать различные аспекты воспалительного ответа, подавлять прогрессирование атеросклероза и предотвращать разрыв бляшки.

Weishaar и соавт. показали, что дефицит витамина D индуцировал гипертрофию миокарда, повышал соотношение массы сердца/массы тела и продукцию внеклеточного матрикса в ткани миокарда у крыс [30]. В другом исследовании было показано, что внутривенное введение кальцитриола в течение 15 недель у

пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) способствовало уменьшению гипертрофии левого желудочка [23]. Т.о. витамин D может играть протективную роль для миокардиальной структуры и функции.

Клинические и эпидемиологические исследования в прошлые десятилетия выявили обратные взаимоотношения между уровнем сывороточного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и АД и/или активностью ренина плазмы у лиц с нормальным АД и у пациентов с АГ [16, 20].

Li и соавт. исследовали механизм, лежащий в основе отношений между витамином D и РААС, используя генетические модели животных. Авторы выдвинули гипотезу, что витамин D – ингибитор экспрессии ренина *in vivo*. Эта гипотеза была проверена на обычных или нормальных мышцах, т.е. содержащих рецепторы витамина D и так называемых VDR-0 мышцах (мутантных), т.е. имеющие дефектные рецепторы, либо не имеющих их вовсе. Было доказано, что уровень мРНК ренина в почках VDR-0 мышей был в 3 раза выше, чем таковой у обычных мышей. Соответственно уровень АТ II в плазме у таких мышей был в 2,5 раза выше. Значения САД и ДАД были гораздо выше (более 20 мм рт.ст) у VDR-0 мышей по сравнению с таковыми у обычных мышей. Терапия лозартаном и каптоприлом приводила к нормализации АД. В этой работе для воспроизведения дефицита витамина D использовался диетический стронций, как блокатор биосинтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Через 4 недели такой терапии у обычных мышей развилась гипокальциемия, косвенно указывающая на снижение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Как и ожидалось, у мышей значительно была повышена экспрессия мРНК ренина. В связи с вышесказанным,

этим мышам была проведена терапия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. После использования 2 доз препарата экспрессия ренина снизилась на 35%, а после 5 доз – на 50%. Кроме того, в экспериментах на культурах клеток установлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ непосредственно подавляет транскрипцию гена ренина по VDR-зависимому механизму [14, 19]. Таким образом, в этом исследовании авторы предоставили *in vivo* и *in vitro* данные о том, что витамин D действительно является потенциально негативным регулятором РААС у животных.

Рецепторы витамина D кодируются геном VDR. Для гена VDR характерен генетический полиморфизм, т.е. выявлено существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии указанных заболеваний, были: Bsm I, Fok I, Taq I [3, 27]. С того момента как выделили ген VDR [6], в нескольких генетических исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с такими заболеваниями, как остеопороз, уролитиаз, гиперпаратиреоз, псориаз, синдром раздраженной толстой кишки, туберкулез, ХПН, почечной остеодистрофией, опухолевыми заболеваниями, заболеваниями пародонта, а также различными ССЗ [20, 21, 26, 27].

Распространенность полиморфизма гена VDR имеет расово-этнические различия. Например, ВВ генотип полиморфного маркера Bsm I гена VDR имеют 15-25% американцев, европейцев и австралийцев; в отличие от негров – 0-13% и азиатов – 1-3% [17, 32].

В исследовании Lee и соавт. изучалась ассоциация между уровнем АД, распространенностью АГ и полиморфизмом гена VDR у корейских рабочих [17]. Ав-

торы выявили, что у рабочих с генотипами полиморфного маркера Bsm I BB и Bb – значения систолического и диастолического АД и распространенность АГ были выше, по сравнению с рабочими с bb генотипом ($p < 0,05$). Кроме того, у рабочих с этими генотипами отмечалось более раннее начало АГ и рост значений АД с увеличением возраста, по сравнению с рабочими с bb генотипом ($p < 0,05$).

Данные исследований зарубежных коллег послужили поводом для рассмотрения и дальнейшей разработки этой проблемы в России.

Целью нашего исследования стал поиск ассоциации полиморфизма Fok I в гене VDR, кодирующем рецептор витамина D, с различиями в активности РААС и состоянии фосфорно-кальциевого обмена при АГ.

Материалы и методы

В ходе исследования была сформирована группа, включившая 49 больных в возрасте от 30 до 70 лет с диагнозом АГ I-II стадии, 1-2 степени, среднего и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В группу вошли 19 мужчин и 30 женщин. Пациентов отбирали в случайном порядке. Критериями исключения были: пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), заболевания почек (ХПН, мочекаменная болезнь), печени (цирроз печени и другие заболевания, сопровождающиеся изменением цитоархитектоники), сахарный диабет II типа, терапия глюкокортикостероидами и диуретиками. Пациенты не должны были получать в течение последних трех дней ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов АГ II, β -адреноблокаторы.

Диагноз АГ устанавливался на осно-

вании классификаций и рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), данных анамнеза, клинического обследования (ежедневное измерение артериального давления, суточное мониторирование АД) и динамического наблюдения в стационаре.

У всех пациентов были забраны образцы крови для определения уровней ренина, ангиотензина I, общего и ионизированного кальция (Ca), фосфора неорганического (P), а так же образцы крови для проведения генетического тестирования пациентов на полиморфизм гена VDR для изучения частоты аллелей и генотипа полиморфного маркера гена VDR: Fok I. Забор образцов крови для определения активности ренина и ангиотензина I производился натощак рано утром - в горизонтальном положении больного; для забора крови были взяты специальные охлажденные пробирки с реактивом – ЭДТА. Параметры РААС определялись методом РИА (радиоиммунный анализ). Референсные значения активности ренина плазмы: в горизонтальном положении – 0,2-1,9 нг/мл/час; ангиотензина I: в горизонтальном положении – 0,4-4,1 нг/мл.

Забор венозной крови для определения содержания общего и ионизированного Ca, P производился натощак в обычную пробирку. Ca общий определялся методом колориметрии с О-крезолфталеином; Ca ионизированный определялся методом ионселективных электродов; P – методом колориметрии с молибдатом аммония. Референсные значения концентрации Ca общего: 2,1-2,55 ммоль/л; Ca ионизированного: 1,05-1,3 ммоль/л; P: 0,87-1,45 ммоль/л.

При проведении генетического тестирования из образцов крови стандартным фенольным методом, с использованием

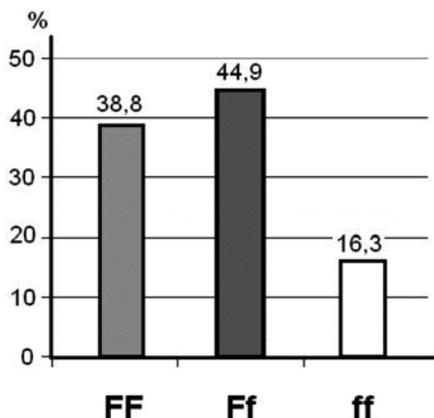


Рис. 3. Частоты генотипов Fok I полиморфизма гена VDR в изученной группе

протеиназы К, выделяли общую ДНК. Последняя подвергалась амплификации методом ПЦР с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Затем проводился анализ качества и количества продуктов ПЦР путем гель-электрофореза. В случае удовлетворительного качества и достаточного количества, продукты ПЦР подвергались ферментативному гидролизу с помощью рестриктазы Fok I. Продукты ферментативного гидролиза также анализировались методом гель-электрофореза. На основе данного анализа делался вывод о генотипе данного образца (пациента).

Всем пациентам проводилось точное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата системы SCHILLER Ваar/СН. Анализировались следующие параметры: среднесуточные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), средние значения систолического и диастолического АД днем, средние значения систолического и диастолического АД ночью, максимальные значения систолического и диастолического АД.

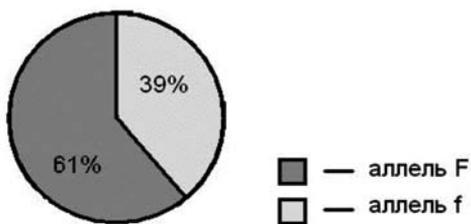


Рис. 4. Частоты аллелей Fok I полиморфизма гена VDR в изученной группе

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Biostat. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам генетического тестирования пациенты были распределены на 3 группы. Выявлено следующее распределение генотипов полиморфного маркера Fok I: 1 группа – носители FF-генотипа – 19 человек (38,77%), 2 группа – носители Ff-генотипа – 22 человека (44,90%), 3 группа – носители ff-генотипа – 8 человек (16,33%) (рис. 3). Соответственно, частота аллеля F в нашей группе обследованных лиц составляет 61,22%, а частота аллеля f – 38,78% (рис. 4).

Средний возраст пациентов 1, 2 и 3-й групп составил $48,89 \pm 10,08$, $47,32 \pm 9,70$, $58,38 \pm 12,21$ соответственно (табл. 3). Таким образом, можно сделать вывод о том, что у пациентов с FF- и Ff-генотипами начало заболевания регистрируется в более раннем возрасте, по сравнению с носителями ff-генотипа ($p = 0,02$).

Параметры РААС были следующими (табл. 3). Средняя концентрация ренина у пациентов 1, 2 и 3-й групп составила $0,42 \pm 0,30$, $0,46 \pm 0,47$, $0,44 \pm 0,40$ соответ-

Таблица 2

Показатели возраста, параметров РААС, фосфорно-кальциевого обмена у больных с генотипами Fok I (M±m)

Показатель	Группа больных по генотипам		
	1 группа – FF	2 группа – Ff	3 группа – ff
Возраст (полных лет)	48,89±10,08	47,32±9,70	58,38±12,21
Ренин, нг/мл/ч	0,42±0,30	0,46±0,47	0,44±0,40
Ангио-тензин, нг/мл	0,30±0,17	0,30±0,18	0,25±0,17
Са общий, ммоль/л	2,39±0,12	2,40±0,13	2,31±0,12
Са +2, ммоль/л	1,14±0,04	1,14±0,08	1,14±0,02
Р неорганический, ммоль/л	1,11±0,19	1,11±0,17	0,96±0,13

ственно. Средняя концентрация ангиотензина I у пациентов 1, 2 и 3-й групп составила 0,30±0,17, 0,30±0,18, 0,25±0,17 соответственно. По параметрам РААС изученные группы не имели значимых различий ($p>0,05$).

Параметры фосфорно-кальциевого обмена (табл. 2). Средняя концентрация общего Са у пациентов 1, 2 и 3-й групп составила 2,39±0,12, 2,40±0,13, 2,31±0,12 соответственно. Средняя концентрация ионизированного Са у пациентов 1, 2 и 3-й групп составила 1,14±0,04, 1,14±0,08, 1,14±0,02 соответственно. Средняя концентрация Р неорганического у пациентов 1, 2 и 3-й групп составила 1,11±0,19, 1,11±0,17, 0,96±0,13 соответственно. Различия между группами 1, 2 и 3 по данным

параметрам оказались статистически не достоверными ($p>0,05$).

Показатели СМАД у пациентов с генотипами Fok I представлены в табл.3. Средние значения ДАД в течение дня составили: в 1-й группе – 88,95±9,76, во 2-й группе – 90,27±7,39, в 3-й группе – 84,00±7,17. Таким образом, межгрупповые различия по данному показателю статистически незначимы ($p>0,05$).

Средние значения ДАД в течение ночи составили: в 1-й группе – 74,58±9,59, во 2-й группе – 72,00±8,04, в 3-й группе – 73,38±8,28. Таким образом, межгрупповые различия по данному показателю статистически незначимы ($p>0,05$).

Среднесуточные значения ДАД составили в 1-й группе – 85,42±8,82, во

Таблица 3

Показатели СМАД у больных с генотипами Fok I (M±m)

Показатель СМАД	Группа больных по генотипам		
	1 группа – FF	2 группа – Ff	3 группа – ff
Ср. сут. АД сист.	136,47±16,98	134,14±9,19	124,75±9,50
Ср. сут. АД диаст.	85,42±8,82	85,05±7,47	81,25±7,15
Ср. АД сист. днем	141,16±16,86	139,82±9,28	128,38±8,99
Ср. АД диаст. днем	88,95±9,76	90,27±7,39	84,00±7,17
Ср. АД сист. ночью	121,37±18,43	117,95±10,05	115,75±11,57
Ср. АД диаст. ночью	74,58±9,59	72,00±8,04	73,38±8,28
Макс. АД сист.	170,37±21,14	174,41±17,30	163,50±10,06
Макс. АД диаст.	107,89±12,71	111,73±15,17	108,63±8,85

2-й группе – $85,05 \pm 7,47$, в 3-й группе – $81,25 \pm 7,15$. Таким образом, межгрупповые различия по данному показателю статистически незначимы ($p > 0,05$).

Средние значения САД в течение дня составили: в 1-й группе – $141,16 \pm 16,86$, во 2-й группе – $139,82 \pm 9,28$, в 3-й группе – $128,38 \pm 8,99$. Различия между группами 1, 2 и 3 оказались статистически достоверными ($p = 0,03$).

Средние значения САД в течение ночи составили: в 1-й группе – $121,37 \pm 18,43$, во 2-й группе – $117,95 \pm 10,05$, в 3-й группе – $115,75 \pm 11,57$. По данному параметру изученные группы не имели значимых различий ($p > 0,05$).

Среднесуточные значения САД составили: в 1-й группе – $136,47 \pm 16,98$, во 2-й группе – $134,14 \pm 9,19$, в 3-й группе – $124,75 \pm 9,50$. Поскольку среднесуточный показатель является суммарным, объединяя дневные и ночные измерения АД, мы наблюдали тенденцию к наличию статистической достоверности различий по данному параметру между группами 1, 2 и 3 ($p = 0,06$). Мы полагаем, что полученные значения р объясняются относительно небольшим размером нашей группы, и при увеличении числа обследованных больных будет происходить переход от тенденции к истинной достоверности различий.

Заключение

Учитывая данные исследований зарубежных коллег, в нашей работе впервые было проведено изучение ассоциативной зависимости между значимым полиморфизмом Fok I в гене VDR и различиями в активности РААС и состоянии фосфорно-кальциевого обмена при АГ. Полученные нами результаты согласуются с данными

работ зарубежных авторов. У лиц с определенными генотипами полиморфного маркера гена VDR АГ развивается в более раннем возрасте и имеет большую распространенность; значения САД и ДАД выше, по сравнению с другим генотипом. Более высокие значения САД и ДАД у пациентов могут повлиять на характер течения заболевания и частоту развития осложнений.

Кроме того, результаты проведенных исследований предполагают, что дефицит витамина D является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт может в будущем найти широкое применение в области здравоохранения, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D в развитых странах, влияние образа жизни и географической широты на статус витамина D. Кроме того, лечения дефицита витамина D безопасно, просто и экономически выгодно. Для подтверждения этих данных нужно провести дальнейшие клинические и экспериментальные исследования.

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования доказали важную роль системы витамина D в регуляции АД и водно-электролитного гомеостаза, и предоставили основу для изучения потенциального использования витамина D и его аналогов в профилактике и терапии АГ. Полученные нами данные позволяют по-новому взглянуть на фундаментальные механизмы регуляции РААС и соответственно уровня АД, в сопоставлении с результатами генетического тестирования. Это даст возможность оптимизации фармакотерапии АГ и проведения профилактических мероприятий по предупреждению АГ.

2-й группе – $85,05 \pm 7,47$, в 3-й группе – $81,25 \pm 7,15$. Таким образом, межгрупповые различия по данному показателю статистически незначимы ($p > 0,05$).

Средние значения САД в течение дня составили: в 1-й группе – $141,16 \pm 16,86$, во 2-й группе – $139,82 \pm 9,28$, в 3-й группе – $128,38 \pm 8,99$. Различия между группами 1, 2 и 3 оказались статистически достоверными ($p = 0,03$).

Средние значения САД в течение ночи составили: в 1-й группе – $121,37 \pm 18,43$, во 2-й группе – $117,95 \pm 10,05$, в 3-й группе – $115,75 \pm 11,57$. По данному параметру изученные группы не имели значимых различий ($p > 0,05$).

Среднесуточные значения САД составили: в 1-й группе – $136,47 \pm 16,98$, во 2-й группе – $134,14 \pm 9,19$, в 3-й группе – $124,75 \pm 9,50$. Поскольку среднесуточный показатель является суммарным, объединяя дневные и ночные измерения АД, мы наблюдали тенденцию к наличию статистической достоверности различий по данному параметру между группами 1, 2 и 3 ($p = 0,06$). Мы полагаем, что полученные значения p объясняются относительно небольшим размером нашей группы, и при увеличении числа обследованных больных будет происходить переход от тенденции к истинной достоверности различий.

Заключение

Учитывая данные исследований зарубежных коллег, в нашей работе впервые было проведено изучение ассоциативной зависимости между значимым полиморфизмом Fok I в гене VDR и различиями в активности РААС и состоянии фосфорно-кальциевого обмена при АГ. Полученные нами результаты согласуются с данными

работ зарубежных авторов. У лиц с определенными генотипами полиморфного маркера гена VDR АГ развивается в более раннем возрасте и имеет большую распространенность; значения САД и ДАД выше, по сравнению с другим генотипом. Более высокие значения САД и ДАД у пациентов могут повлиять на характер течения заболевания и частоту развития осложнений.

Кроме того, результаты проведенных исследований предполагают, что дефицит витамина D является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этот факт может в будущем найти широкое применение в области здравоохранения, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D в развитых странах, влияние образа жизни и географической широты на статус витамина D. Кроме того, лечения дефицита витамина D безопасно, просто и экономически выгодно. Для подтверждения этих данных нужно провести дальнейшие клинические и экспериментальные исследования.

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования доказали важную роль системы витамина D в регуляции АД и водно-электролитного гомеостаза, и предоставили основу для изучения потенциального использования витамина D и его аналогов в профилактике и терапии АГ. Полученные нами данные позволяют по-новому взглянуть на фундаментальные механизмы регуляции РААС и соответственно уровня АД, в сопоставлении с результатами генетического тестирования. Это даст возможность оптимизации фармакотерапии АГ и проведения профилактических мероприятий по предупреждению АГ.

potassium // *Br Med J*, 297:319-328, 1988.

14. Kong J., Li Y.C. Effect of ANG II type I receptor antagonist and ACE inhibitor on vitamin D receptor-null mice // *Am. J. Physiol. Regul. Inter. Comp. Physiol.*, Jul; 285(1): 61-255, 2003.

15. Krause R. et al., Ultraviolet B and blood pressure // *Lancet*, 352:709-710, 1998.

16. Kristal-Boneh E. et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men // *Hypertension*, 30: 1289-1294, 1997.

17. Lee B.K., Lee G.S., Walter F.S. et al. Associations of Blood Pressure and Hypertension with Lead Dose Measures and Polymorphisms in the Vitamin D Receptor and δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Genes // *Environ. Health Perspec.*, vol. 109, No 4, April 2001.

18. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney International*, vol. 68, pp. 1973-1981, 2005.

19. Li C.Y., Kong J. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J. Clin. Invest.*, July, 110(2): 229-238, 2002.

20. Lind L. et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men // *Am. J. Hypertens.*, 8: 894-901, 1995.

21. Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents // *Trends Mol. Med.*, 8: 174-179, 2002.

22. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // *Endocr. Rev.*, 26:662-87, 2005.

23. Park C.W. et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary

hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.*, 33:73-81, 1999.

24. Pfeifer M., Begerow B. et al. Effect of short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 1633-1637, 2001.

25. Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences // *Hypertension.*, 30:150-6, 1979.

26. Thakkinstian A., D'Este C., Attia J. Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms: a meta-analysis // *Osteoporos Int.*, Sep; 15(9): 729-34, 2004.

27. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*, Sep 1; 338(2):143-56, 2004.

28. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*, 117; 503-511, 2008.

29. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification // *Circulation*, 96:1755-1760, 1997.

30. Weishaar R.E., Simpson R.U. The involvement of the endocrine system in regulating cardiovascular function: emphasis on vitamin D3 // *Endocr. Rev.*, 10: 351-365, 1989.

31. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective // *Br. J. Nutr.* 94, 483-492, 2005.

32. Zmuda J.M., Cauley J.A., Ferrell R.E. Recent progress in understanding the genetic susceptibility to osteoporosis // *Genet. Epidemiol.*, 16: 356-367, 1999.

**THE ROLE OF CODING VITAMIN D RECEPTOR VDR GENE
POLYMORPHISM IN PATHOGENESIS OF HYPERTENSION**

E.V.Chih, N.M.Milotova

*Science Centre of Roszdravnadzor, Moscow,
Scientific center of biomedical technologies RAMS, Moscow*

Evaluation the VDR gene Fok I polymorphism association with renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS) activity differences and phosphoric-calcium metabolism level in hypertension was done on 49 patients with hypertension (19 male, 30 female). There were undertaken the arterial pressure day and night monitoring, RAAS parameters analysis (renin, angiotensin I), common and ionized calcium levels, phosphorus level and PCR-RFLP genetic testing. It was established that the VDR gene Fok I polymorphism is associated with the hypertension beginning age and the systolic arterial pressure daily meanings variability.

Key words: hypertension, vitamin D, vitamin D receptor (VDR), VDR gene polymorphism.