

19. *Vanguards of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses* / H.Matsumoto, N.Hamada, A.Takahashi // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 97-106.

20. Ermakov A. *An extracellular DNA mediated bystander effect produced from low dose irradiated endothelial cells* / A.Ermakov, M.Konkova, S.Kostyuk [e.a.] // *Mut. Res.* – 2011. – Vol. 712, № 1-2. – P. 1-10.

21. *H2AX phosphorylation in response to DNA double-strand break formation during bystander signalling: effect of microRNA knockdown* / J.Dickey, F.Zemp, A.Altamirano [e.a.] // *Radiat. Prot. Dosim.* – 2011. – Vol. 143, № 2-4. – P. 264-269.

22. Shemetun O.V. *Modeling Radiation-induced bystander effect in a culture of human peripheral blood lymphocytes* / O.V. Shemetun, M.A.Pilins'ka // *Genetich. Posled. Chrezvych. Radiats. Situatsii (Genetic Consequences of Radiation Accidents), Proc. Third Intern. Conf. (Dubna, October 4–7, 2005)*. – Moscow, 2005. – P. 136–138.

23. Vasylenko O.P. *Bystander effect in human lymphocytes incubated with irradiated mitochondrial DNA deficient yeast cells* / O.P. Vasylenko, O.V. Pronina, S.R. Rushkovsky // *Radioprot.* – 2012. – Vol. 46, № 6 – P. 555.

#### Резюме

**Василенко О.П., Рушковский С.Р., Демидов С.В., Александров А.В., Демидова Г.С.** *Генетические последствия эффекта «свидетеля».*

В представленной работе мы собрали данные о генетических проявлениях и возможной природе повреждающих сигналов эффекта «свидетеля», а также о перспективных подходах к регистрации и изучению его механизмов.

**Ключевые слова:** эффект «свидетеля», ионизирующее излучение, хромосомные aberrации.

#### Резюме

**Василенко О.П., Рушковський С.Р., Демидов С.В., Александров А.В., Демидова Г.С.** *Генетичні наслідки ефекту «свідка».*

В представленій роботі ми зібрали дані про генетичні прояви та можливу природу пошкоджуючих сигналів ефекту «свідка», а також про перспективні підходи до реєстрації та вивчення його механізмів.

**Ключові слова:** ефект «свідка», іонізуюче випромінювання, хромосомні aberrації.

#### Summary

**Vasylenko O.P., Rushkovsky S.R., Demydov S.V., Aleksandrov A.V., Demydova G.S.** *Genetic endpoints of bystander effect.*

In present study, we collected data on the genetic aspects and the possible nature of the damaging bystander signals, and promising approaches for detection and study of its mechanisms.

**Key words:** bystander effect, ionizing radiation, chromosomal aberration.

*Рецензент: д.біол.н., проф. В.К. Рибальченко*

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

## АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ FokI ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D З ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

**В.Ю. Гарбузова**

*Наукова лабораторія молекулярно-генетичних досліджень  
Сумський державний університет*

### Вступ

Серед чинників, з якими пов'язують розвиток ускладнень артеріосклерозу, в тому числі й гострого коронарного синдрому, важливого значення надають кальцифікації артерій. Відкладання солей кальцію в структурах артерій, на думку багатьох авторів, є несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про високу ймовірність настання фатальних ускладнень [1, 2]. З огляду на це зусилля багатьох учених спрямовані сьогодні на розкриття механізмів, що лежать в основі кальцифікації кровоносних судин. Однією з центральних ланок у захисті судин від ектопічної кальцифікації виявився матриксний Gla-протеїн (MGP), наявність якого в тканинах перешкоджає як ініціюванню патологічного обвапнення, так і його поширенню [3, 4, 5, 6]. Важливе значення в експресії гена MGP має вітамін D, дія якого реалізується через рецептор вітаміну D (VDR). Враховуючи вище сказане, постає питання про можливу роль VDR у патогенезі судинних уражень та їх тяжких наслідків, таких як інфаркт міокарда. Один з підходів до розв'язання цієї проблеми полягає в дослідженні зв'язку поліморфізму гена VDR з розвитком серцево-судинних хвороб. На сьогодні таких робіт небагато, і в них вивчалася асоціація одонуклеотидних поліморфізмів VDR з ішемічною хворобою серця [7, 8], кальцифікуючим стенозом аортального клапана [9]. Що стосується зв'язку FokI поліморфізму з гострим коронарним синдромом, то такі дані взагалі відсутні, що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин» (№ 91.01.01.11-12).

**Мета** дослідження – провести аналіз асоціації алельного поліморфізму гена VDR, FokI, з факторами ризику гострого коронарного синдрому.

#### Матеріал і методи дослідження

У роботі використано венозну кров 118 хворих з ГКС (22,0% жінок і 78,0% чоловіків, середній вік – 55,9±0,89 років), що перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №1. Контрольна група складалася із 234 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску. Визначення FokI поліморфізму 2-го екзону гена MGP (rs2228570) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Методика генотипування хворих докладно викладена у нашій попередній роботі [10]. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона, F – критерієм Фішера та t-критерієм Стьюдента. Величини  $P < 0,05$  вважали статистично значимими.

#### Отримані результати дослідження та їх обговорення

Генотипування хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи за FokI поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити відсутність зв'язку між даним генетичним чинником і гострим коронарним синдромом у осіб різної статі [10].

*Аналіз за антропометричними даними.* При порівнянні показників зросту, маси тіла та ІМТ у основній і контрольній групах серед осіб жіночої і чоловічої статі залежно від генотипу пацієнтів за FokI поліморфізмом гена VDR була виявлена різниця середніх значень вивчених показників та їх залежність від деяких вивчених варіантів генетичного поліморфізму (табл. 1).

Так, у чоловіків з ГКС, що мають генотип F/F більша маса тіла ( $P=0,054$ ) і ІМТ ( $P=0,049$ ), ніж у носіїв F/f і f/f генотипів.

Що стосується порівняння між групами, то тут також виявлено певні істотні відмінності антропометричних даних. Хворі з ГКС жінки, які є носіями основного алеля за FokI поліморфізмом (генотипи F/F та F/f) мають достовірно вищі показники зросту і маси тіла, ніж жінки у групі контролю. У хворих жінок з генотипом F/f показник ІМТ достовірно вищий, ніж у практично здорових жінок.

**Показники зросту, маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) в осіб жіночої і чоловічої статі в групах порівняння залежно від варіантів генотипу за FokI поліморфізмом гена VDR ( $M \pm m$ )**

Показники		F/F	F/f	f/f	F	$P_1$
<b>Жінки</b>						
Зріст, см	Контроль	155,59±1,82 (17)	156,18±1,43 (38)	159,41±2,04 (22)	1,209	0,304
	ГКС	164,50±2,41 (8)	161,77±1,35 (13)	164,40±1,91 (5)	0,793	0,464
	$P_2$	0,009	0,035	0,270		
Маса тіла, кг	Контроль	71,00±3,37	69,45±1,74	70,82±2,71	0,140	0,869
	ГКС	86,00±5,10	85,08±3,15	75,80±1,36	1,431	0,260
	$P_2$	0,021	0,001	0,399		
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Контроль	29,335±0,85	28,577±0,89	28,040±1,44	0,299	0,742
	ГКС	31,745±1,68	32,589±1,31	28,120±1,06	1,868	0,177
	$P_2$	0,166	0,023	0,980		
<b>Чоловіки</b>						
Зріст, см	Контроль	167,56±1,08 (50)	168,92±1,06 (77)	166,70±1,51 (30)	0,846	0,431
	ГКС	174,33±1,36 (24)	173,94±0,77 (48)	173,50±1,32 (20)	0,112	0,894
	$P_2$	0,001	0,001	0,003		
Маса тіла, кг	Контроль	73,92±1,78	76,09±1,72	77,80±1,87	0,827	0,439
	ГКС	86,83±2,33	84,65±2,01	77,45±3,02	3,026	0,054
	$P_2$	0,001	0,002	0,918		
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Контроль	26,311±0,57	26,616±0,52	28,086±1,72	1,769	0,174
	ГКС	28,513±0,56	27,936±0,60	25,741±0,98	3,119	0,049
	$P_2$	0,018	0,106	0,304		

**Примітка:** в табл. 1,3 F – критерій Фішера,  $P_1$  і  $P_2$  – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу ( $P_1$ ) і між контролем та ГКС за t-критерієм Стьюдента ( $P_2$ ). У дужках – кількість пацієнтів.

У чоловіків з ГКС, представників F/F та F/f генотипів, вищі показники ІМТ, ніж у хворих чоловіків, які є гомозиготами за мінорним алелем (f/f). Чоловіки з генотипами F/F і F/f мають більший зріст, масу тіла та ІМТ, ніж у відповідному контролі. Що стосується гомозигот за мінорним алелем (f/f) чоловічої статі, то лише показ-

ник зросту в осіб з даним генотипом виявився достовірно вищим у хворих з ГКС, як порівняти з практично здоровими особами (табл. 1).

Поділ кожної групи на дві підгрупи залежно від величини ІМТ дав можливість проаналізувати вплив поліморфних варіантів гена VDR на розвиток ГКС в осіб з нормальним і підвищеним рівнем цього показника. Як видно з таблиці 2, співвідношення генотипів F/F, F/f і f/f серед хворих з ГКС, що мають ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> становило відповідно 2 (9,5%), 11 (52,4%) і 8 (38,1%), а серед осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> – 30 (30,9%), 50 (51,6%) і 17 (17,5%). Одержані результати свідчать про наявність статистично значимої відмінності у розподілі генотипів серед пацієнтів з ГКС, що мають різне значення ІМТ ( $\chi^2=6,366$ ,  $P=0,041$ ). Таким чином, хворі з ГКС, що мають F/F генотип, характеризуються більшими значеннями ІМТ. Інформативним виявився і аналіз у групах пацієнтів, утворених за генотипами FokI поліморфізму гена VDR. Він дає можливість стверджувати, що гомозиготи за основним алелем F/F, які мають підвищений ІМТ, більшою мірою схильні до розвитку ГКС, ніж відповідні гомозиготи із нормальними показниками ІМТ ( $\chi^2=8,335$ ,  $P=0,004$ ).

Таблиця 2

**Частота генотипів за FokI поліморфізмом гена VDR у контрольній групі і групі хворих з ГКС залежно від величини ІМТ**

Генотип	ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> (n)		ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> (n)	
	Контроль	ГКС	Контроль	ГКС
F/F	22	2	45	30
F/f	35	11	80	50
f/f	13	8	39	17
	$P_1 = 0,060$		$P_1 = 0,481$	
	$P_2 = 0,642$ , $P_3 = 0,041$ , $P_4 = 0,004$ , $P_5 = 0,075$ , $P_6 = 0,518$			

**Примітка:** n – кількість осіб,  $P_1$  – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ГКС,  $P_2$  – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> у контролі,  $P_3$  – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> у групах з ГКС,  $P_4$  – значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> з генотипом b/b у контрольній групі і групі з ГКС,  $P_5$  – значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> з генотипом b/B у контрольній групі і групі з ГКС,  $P_6$  – значимість відмінностей у частоті осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> та ІМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> з генотипом B/B у контрольній групі і групі з ГКС.

Аналіз за показниками артеріального тиску (АТ). Одержані дані свідчать про те, що всі чотири різновиди АТ істотно не відрізняються у носіїв з різними варіантами генотипів за FokI поліморфізмом, як усередині контрольної групи, так і у хворих з ГКС (табл. 3).

Таблиця 3

**Показники АТ в осіб жіночої і чоловічої статі в групах порівняння залежно від варіантів генотипу за FokI поліморфізмом гена VDR (M±m)**

Показники		F/F	F/f	f/f	F	$P_1$
Жінки						
САТ	контроль	130,94±4,29 (16)	138,55±4,36 (38)	142,27±3,97 (22)	1,152	0,322
	ГКС	151,25±3,01 (8)	153,46±3,60 (13)	151,00±1,87 (5)	0,152	0,860
	$P_2$	0,005	0,0612	0,314		
ДАТ	Контроль	83,1±1,4	82,0±1,8	84,8±2,2	0,442	0,645
	ГКС	94,4±1,5	95,4±2,7	99,0±1,9	0,609	0,552
	$P_2$	0,001	0,003	0,006		
ПАТ	Контроль	47,8±3,4	56,3±3,3	57,5±3,5	1,589	0,211
	ГКС	56,9±3,5	58,1±2,4	52,0±3,0	0,859	0,437
	$P_2$	0,108	0,759	0,474		
СрАТ	Контроль	99,06±2,22	101,01±2,45	103,94±2,40	0,687	0,506
	ГКС	113,33±1,37	114,74±2,79	116,33±1,23	0,239	0,789
	$P_2$	0,003	0,004	0,024		
Чоловіки						
САТ	Контроль	136,70±3,33 (50)	141,40±2,76 (75)	141,50±3,78 (30)	0,705	0,496
	ГКС	139,58±3,36 (24)	135,42±2,75 (48)	140,25±4,32 (20)	0,679	0,510
	$P_2$	0,592	0,147	0,831		
ДАТ	Контроль	82,4±1,5	84,8±1,4	82,5±1,7	0,851	0,429
	ГКС	88,9±1,7	86,5±1,6	89,3±2,0	0,818	0,445
	$P_2$	0,010	0,435	0,013		
ПАТ	Контроль	54,3±2,3	56,6±2,2	59,0±3,2	0,678	0,509
	ГКС	50,6±2,4	48,9±1,7	51,0±2,7	0,288	0,750
	$P_2$	0,323	0,014	0,082		
СрАТ	Контроль	100,5±2,04	103,6±1,65	102,2±2,09	0,777	0,462
	ГКС	105,83±2,18	102,78±1,87	106,25±2,66	0,820	0,444
	$P_2$	0,112	0,748	0,234		

При порівнянні між групами з'ясовано, що у представників усіх генотипів жіночої статі з ГКС значення діастолічного (ДАТ) і середнього артеріального тиску (СрАТ) були вищі, ніж у практично здорових осіб. У носіїв F/F генотипу був більшим ще й систолічний артеріальний тиск (САТ). Щодо чоловіків, то вплив артеріального тиску на розвиток ГКС проявляв себе у меншій мірі. Значення САТ і СрАТ у групах порівняння достовірно не відрізнялися у носіїв різних генотипів. ДАТ був вищим у гомозигот F/F і f/f, а пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) у гетерозигот F/f, що хворіють на ГКС.

Дані про вплив поліморфізму гена VDR на розвиток ГКС в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском представлені у табл. 4. Як у осіб з нормальним, так і підвищеним АТ, генотип пацієнтів за FokI поліморфізмом гена VDR не впливає на їх схильність до розвитку ГКС (табл. 4).

Таблиця 4

**Частота генотипів за FokI поліморфізмом гена VDR у контрольній групі і групі хворих з ГКС залежно від величини АТ**

Генотип	Нормальний АТ (n)		Підвищений АТ (n)	
	Контроль	ГКС	Контроль	ГКС
F/F	49	9	17	23
F/f	74	27	39	34
f/f	35	10	17	15
	P <sub>1</sub> = 0,265		P <sub>1</sub> = 0,506	
	P <sub>2</sub> = 0,469, P <sub>3</sub> = 0,315, P <sub>4</sub> < 0,001, P <sub>5</sub> = 0,007, P <sub>6</sub> = 0,023			

**Примітка:** n – кількість осіб, P<sub>1</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ГКС, P<sub>2</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з нормальним та підвищеним АТ у контролі, P<sub>3</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між особами з нормальним та підвищеним АТ у групах з ГКС, P<sub>4</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб з нормальним та підвищеним АТ з генотипом F/F у контрольній групі і групі з ГКС, P<sub>5</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб з нормальним та підвищеним АТ з генотипом F/f у контрольній групі і групі з ГКС, P<sub>6</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб з нормальним та підвищеним АТ з генотипом f/f у контрольній групі і групі з ГКС.

Використання  $\chi^2$ -критерію Пірсона показало, що і в контрольній групі, і серед хворих з ГКС, розподіл алельних варіантів вивченого поліморфізму не відрізняється у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і в осіб з нормальним АТ. При аналізі частоти осіб з нормальним та підвищеним АТ серед носіїв різних генотипів у контрольній групі і гру-

пі з ГКС з'ясовані деякі відмінності. У носіїв усіх генотипів виявлено статистично значиму залежність між рівнем АТ і ймовірністю розвитку ГКС. Таким чином, артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику ГКС незалежно від FokI поліморфізму гена VDR.

**Аналіз за фактом куріння.** Розподіл генотипів у курців і тих, хто не курять, істотно не відрізняється в основній і контрольній групах (табл. 5).

Таблиця 5

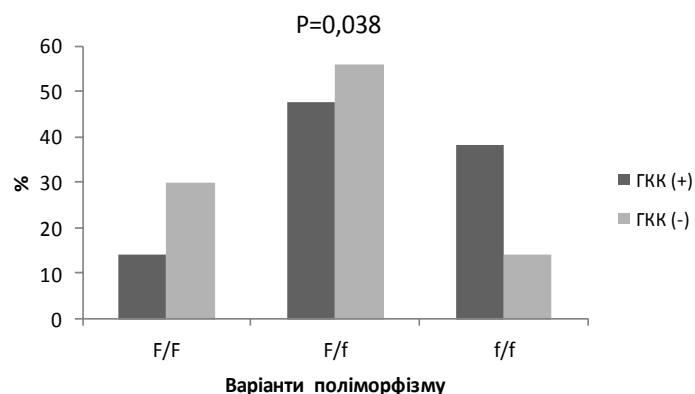
**Частота генотипів за FokI поліморфізмом гена VDR у контрольній групі і групі хворих з ГКС залежно від факту куріння**

Генотип	Ті, що не курять (n)		Курці (n)	
	Контроль	ГКС	Контроль	ГКС
F/F	48	17	19	15
F/f	83	35	32	26
f/f	43	12	9	13
	P <sub>1</sub> = 0,549		P <sub>1</sub> = 0,471	
	P <sub>2</sub> = 0,295, P <sub>3</sub> = 0,722, P <sub>4</sub> = 0,070, P <sub>5</sub> = 0,047, P <sub>6</sub> = 0,002			

**Примітка:** n – кількість осіб, P<sub>1</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ГКС, P<sub>2</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів у курців і тих, хто не курять у контролі, P<sub>3</sub> – значимість відмінностей у розподілі генотипів у курців і тих, хто не курять у групах з ГКС, P<sub>4</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб-курців і тих, хто не курять з генотипом F/F у контрольній групі і групі з ГКС, P<sub>5</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб-курців і тих, хто не курять з генотипом F/f у контрольній групі і групі з ГКС, P<sub>6</sub> – значимість відмінностей у частоті осіб-курців і тих, хто не курять з f/f у контрольній групі і групі з ГКС.

Проте деякі відмінності були встановлені в підгрупах пацієнтів, утворених за окремими алельними варіантами даного поліморфізму. Так, серед гетерозигот у контролі було 72,2% осіб, що не курять і 27,8% курців, а у групі хворих з ГКС їх кількість становила відповідно 57,4% та 42,6%. За даним генотипом між групами порівняння існує різниця в частоті курців і тих, хто не курять ( $\chi^2=3,950$ , P=0,047). Серед гомозигот за мінорним алелем (генотип f/f) в контрольній групі виявлено 82,7% таких, що не курять і 17,3% осіб, які курять, а серед хворих 48,0% некурців і 52,0% курців відповідно. Частота осіб-носіїв f/f генотипу серед представників курців і тих, що не курять у контрольній і основній групі долає межу статистичної значимості ( $\chi^2=9,957$ , P=0,002). Таким чином, носії мінорного алелю (генотипи F/f, f/f), які курять, мають більший ризик розвитку ГКС, ніж особи з відповідними генотипами без звички до куріння.

Аналіз за показниками коагуляції крові. Середнє значення вивчених показників, що характеризують стан системи коагуляції крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс, тромбіновий час, спонтанний фібриноліз, вміст фібриногену) не залежало від FokI поліморфізму гена VDR. Поділ хворих з ГКС на дві підгрупи за наявністю і відсутністю функціональних і біохімічних ознак гіперкоагуляції також не виявив будь-якого впливу досліджуваного генетичного маркера на ризик розвитку гіперкоагуляційного синдрому. Аналіз з урахуванням факторів ризику вказав на можливий зв'язок між поліморфізмом FokI у хворих з гострим коронарним синдромом і розвитком ознак гіперкоагуляції крові. Так, у пацієнтів з ГКС, що є гомозиготами за мінорним алелем (f/f) синдром гіперкоагуляції виникає частіше серед пацієнтів з дисліпопротеїнемією атерогенного характеру (рис. 1).



**Рис.1.** Частота алельних варіантів гена VDR за поліморфізмом FokI у хворих з ГКС, що мають ДАХ з гіперкоагуляцією крові (чорні стопчики) і з нормальним рівнем коагуляції (сірі стопчики). P – статистична значимість відмінності показників за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона.

Популяційні молекулярно-генетичні дослідження дають підстави для висновку про наявність асоціації FokI поліморфізму з такими патологічними процесами і хворобами, як меланома, рак молочної залози, товстої кишки, цукровий діабет I типу, розсіяний склероз, сечокам'яна хвороба. Робіт, присвячених асоціації FokI поліморфізму із серцево-судинними хворобами небагато, а робіт присвячених зв'язку вище вказаного поліморфізму безпосередньо з гострим коронарним синдромом і факторами його ризику немає взагалі. Так, Rap

et al. [7] не виявили в китайській популяції зв'язку між FokI поліморфізмом VDR та ішемічною хворобою серця. Swarna N et al. встановили, що пацієнти з F/F генотипом мали істотно вищий ризик розвитку есенціальної гіпертензії [11]. Схожі результати отримано в 6 незалежних дослідженнях генетичних чинників ішемічного інсульту, проведених у рамках проекту Roche Stroke SNP Consortium [12]. У виконаних нами дослідженнях було проаналізовано зв'язок FokI поліморфізму гена VDR з факторами ризику гострого коронарного синдрому і виявлений зв'язок деяких з них з даною хворобою.

### Висновки

1. У виконаній нами роботі вперше проаналізовано асоціацію FokI поліморфізму гена VDR з факторами ризику гострого коронарного синдрому. Встановлено відсутність зв'язку між поліморфізмом FokI гена VDR у хворих з ГКС та підвищеним артеріальним тиском. Більший ризик розвитку ГКС мають носії F/F генотипу з  $IMT \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ніж гомозиготи з нормальними показниками  $IMT$  і носії мінорного алелю (генотипи F/f, f/f), які курять, ніж особи-некурці з відповідними генотипами. Поліморфізм FokI асоційований з синдромом гіперкоагуляції крові у пацієнтів з дисліпопротеїнемією атерогенного характеру.

2. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням зв'язку інших видів поліморфізму гена VDR (BsmI, ApaI, TaqI та ін) з факторами ризику гострого коронарного синдрому.

### Література

1. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. Lehto, L. Niskanen, M. Suhonen [e.a.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 6. – P. 978-988.
2. Wayhs R. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events / R. Wayhs, A. Zelinger, P. Raggi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 225-230.
3. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification / M.D.Crosier, S.L.Booth, I.Peter [e.a.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2009. – Vol. 55. – P. 59-65.
4. Proudfoot D. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein / D. Proudfoot, C.M. Shanahan // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – Vol. 11. – P. 455-461.
5. Гарбузова В.Ю. Матриксний Gla-протеїн (MGP) та його роль в кальцифікації судинної стінки / В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман // *Фізіол. журнал.* – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 96-112.

6. Guzman R.J. *Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification* / R.J. Guzman // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. A. – P. A57-A63.

7. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population / X.M. Pan, D.R. Li, L. Yang, E.Y. Wang // *DNA Cell Biol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 521-525.

8. Lack of association between Vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in the ECTIM Study [Електронний ресурс] / O. Poirier, S. Herrmann, V. Nicaud, G. Luc // *Gene Canvas.* – Режим доступу: [http://genecanvas.ecgene.net/readarticle.php?article\\_id=15](http://genecanvas.ecgene.net/readarticle.php?article_id=15)

9. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis / J.R. Ortlepp, R. Hoffmann, F. Ohme [e.a.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 85. – P. 635-638.

10. Гарбузова В.Ю. Вивчення частоти алельних варіантів FokI поліморфізму гена рецептора вітаміну D у хворих з гострим коронарним синдромом / В.Ю. Гарбузова // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 5 (113). – С. 17-26.

11. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension / N.Swapna, U.M. Vamsi, G. Usha, T. Padma // *Indian. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 201-206.

12. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients / X. Wang, S. Cheng, V.H. Brophy, H.A. Erlich // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (3). – P. 683-695.

#### Резюме

**Гарбузова В.Ю.** Аналіз асоціації FokI поліморфізму гена рецептора вітаміну D з факторами ризику гострого коронарного синдрому.

Наведені результати аналізу зв'язку FokI (rs2228570) поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) з факторами ризику гострого коронарного синдрому (ГКС) (індексом маси тіла, артеріальним тиском, курінням, показниками коагуляції крові). Встановлено відсутність зв'язку між поліморфізмом FokI гена VDR у хворих з ГКС та підвищеним артеріальним тиском. Більший ризик розвитку ГКС мають носії F/F генотипу з ІМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>, ніж гомозиготи з нормальними показниками ІМТ і носії мінорного алелю (генотипи F/f, f/f), які курять, ніж особи-некурці з відповідними генотипами. Поліморфізм FokI асоційований з синдромом гіперкоагуляції крові у пацієнтів з дисліпопротеїнемією атерогенного характеру.

**Ключові слова:** рецептор вітаміну D, поліморфізм генів, гострий коронарний синдром, фактори ризику.

#### Резюме

**Гарбузова В.Ю.** Аналіз асоціації FokI поліморфізму гена рецептора вітаміну D з факторами ризику гострого коронарного синдрому.

Представлені результати аналізу зв'язку FokI (rs2228570) поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) з факторами ризику гострого коронарного синдрому (ОКС) (індексом маси тіла, артеріальним тиском, курінням, показателями коагуляції крові). Установлено відсутність зв'язку між поліморфізмом FokI гена VDR у пацієнтів з ОКС і підвищеним артеріальним тиском. Більший ризик розвитку ОКС мають носії F/F генотипу з ІМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup>, ніж гомозиготи з нормальними показателями ІМТ, і носії мінорного алелю (генотипи F/f, f/f), які курять, ніж некурячі з відповідними генотипами. Поліморфізм FokI асоційований з синдромом гіперкоагуляції крові у пацієнтів з дисліпопротеїнемією атерогенного характеру.

**Ключевые слова:** рецептор вітаміну D, поліморфізм генів, гострий коронарний синдром, фактори ризику.

#### Summary

**Garbuzova V.Yu.** Analysis the association of allelic variants vitamin d receptor gene FokI polymorphism with risk factors of acute coronary syndrome.

The results of analysis of the relationship FokI polymorphism (rs2228570) receptor gene vitamin D (VDR) with risk factors of acute coronary syndrome (ACS) (body mass index, blood pressure, smoking, blood coagulation parameters) are shown. There is no association between VDR gene FokI polymorphism in patients with ACS and high blood pressure. Greater risk of developing ACS have persons with F/F genotype with BMI $>$ 25 kg/m<sup>2</sup> than homozygotes with normal BMI and minor allele carriers (genotypes F/f, f/f), which are smokers than non-smokers persons with relevant genotypes. FokI polymorphism associated with the syndrome of blood hypercoagulability in patients with atherogenic character of dyslipoproteinemia.

**Key words:** vitamin D receptor, gene polymorphism, acute coronary syndrome, risk factors.

*Рецензент: д.мед.н., проф. М.В. Погорелов*