

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЗ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ АЛЬМАНАХ

науково-практичний журнал

Засновники: *Міністерство охорони здоров'я України,
ДЗ “Луганський державний медичний університет”*

Заснований: *у січні 1998 року
Виходить 6 разів на рік*

Том 16, № 3, 2013



Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Постанова Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1-05/2) і фармацевтичних наук (Постанова президії ВАК України від 10 лютого 2010 р. №1-05/1)

Луганськ
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
2013

Головний редактор:

В.К. Івченко (Луганськ)

Редакційна колегія:

Заступник головного редактора: В.І. Лузін (Луганськ)

А.А. Бабанін (Сімферополь), Ю.М. Вовк (Луганськ), Ю.М. Вороненко (Київ), В.Т. Германов (Луганськ), О.П. Гудзенко (Луганськ), Н.К. Казимірко (Луганськ), С.А. Кащенко (Луганськ), Л.Я. Ковальчук (Тернопіль), В.Г. Ковешніков (Луганськ), А. Książek (Люблін, Польща), В.М. Мороз (Вінниця), О.А. Орлова (Луганськ), В.П. Пішак (Чернівці), Ю.Г. Пустовий (Луганськ), Л.В. Савченкова (Луганськ), В.П. Черних (Харків), В.О. Шаповалова (Харків), Є.Ю. Шутов (Луганськ) – відповідальний секретар

Редакційна рада:

Ю.Г.Бурмак (Луганськ), І.Б. Єршова (Луганськ), Л.М. Іванова (Луганськ), С.Є. Казакова (Луганськ), Ю.М. Колчін (Луганськ), І.О. Комаревцева (Луганськ), І.В. Лоскутова (Луганськ), В.Д. Лук'яничук (Луганськ), Т.В. Мироненко (Луганськ), М.П. Павловський (Львів), А.М. Петруня (Луганськ), Л.Л. Пінський (Луганськ), М.С. Пономаренко (Київ), В.Г. Радіонов (Луганськ), О.С. Решетнікова (Луганськ), Л.Д. Савенко (Луганськ), В.В. Сімрок (Луганськ), Т.П.Тананакіна (Луганськ), С.О. Тихонова (Харків), В.М. Толочко (Харків), З.М. Третякевич (Луганськ), С.А. Усатов (Луганськ), В.В. Шаповалов (Харків), В.М. Шимон (Ужгород), Л.О. Шкондін (Луганськ).

Літературні редактори і коректори: М.Г. Грищук, Д.А. Астраханцев

Художній редактор і комп'ютерний

дизайн, оригінал-макет: А.В. Єрьомін, Є.Ю. Шутов

**Журнал
зареєстрований:**

Міністерством інформації України:

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 3006 від 10.12.1997

ДАК МОН України: "Бюлетень ВАК України" № 5, 2009 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «Луганський державний медичний університет (протокол №6 від 03.05.2013 р.)

Підписано до друку 07.05.2013 р. Формат 60x84,8. Папір офсетний. Наклад 350 прим.

№ замовлення 137.

Адреса редакції: 91045, м. Луганськ, кв. 50 років Оборони Луганська, 1

Телефон/факс: (0642) 53-20-36

Телефон: (0642) 63-02-55

e-mail umeda@ukr.net

Підписний індекс 06487

Видавець і ТОВ «Віртуальна реальність»

виготівник вул. Челюскінців 6/15

м. Луганськ

91011

тел. (0642) 718-140, 718-141

e-mail. shiko_12@mail.ru

Свідоцтво про внесення до

Державного реєстру суб'єктів

видавничої справи ДК № 1415 від

03.07.2003р.

© ДЗ «Луганський державний
медичний університет», 2013

© «Український медичний
альманах», 2013

УДК: 616.12:575]-008.64-092-085

Ю.В. Урсуляк**АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА eNOS (894G>T) ІЗ КЛІНІЧНО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Урсуляк Ю.В. Асоціації поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T) із клінічно-демографічними показниками хворих на гострий інфаркт міокарда // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 156-160.

Проаналізовано асоціацію поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази (eNOS, 894G>T) та ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE, I/D) із клінічно-демографічними показниками 102 хворих на гострий ІМ (ІМ). D-алель гена ACE підвищує ризик Q-ІМ та його появу вперше в 1,39-1,4 разу (OR=1,76-1,78), з локалізацією по задній стінці (OR=2,10); асоціює з частішим порушенням ритму у гострий період ІМ, вищим систолічним артеріальним тиском, супутньою серцево-судинною та цереброваскулярною патологією. T алель гена eNOS асоціює з підвищенням відносного ризику появи ІМ по задній стінці у 1,79 разу (OR=2,43), повторного ІМ, чи рецидиву у 2,15 разу (OR=3,48).

Ключові слова: інфаркт міокарда, гени ACE (I/D), eNOS (T894G), ризики.

Урсуляк Ю.В. Ассоциации полиморфизма генов ACE (I/D) и eNOS (894G>T) с клинически-демографическими показателями больных острым инфарктом миокарда // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 156-160.

Проаналізовані асоціації поліморфізму генов ендотеліальної NO-синтази (eNOS, 894G>T) і ангіотензин-превращающего фермента (ACE, I/D) с клінічески-демографическим показателями 102 больных острым инфарктом миокарда (ИМ). D-аллель гена ACE повышает риск Q-ИМ и его появление впервые в 1,39-1,4 раза (OR=1,76-1,78), с локализацией по задней стенке (OR=2,10), ассоциирует с более частым нарушением ритма в острый период ИМ, сопутствующей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, более высоким систолическим артериальным давлением. T аллель гена eNOS ассоциирует с повышением относительного риска развития ИМ по задней стенке в 1,79 раза (OR=2,43), повторного ИМ, или рецидива в 2,15 раза (OR=3,48).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гены ACE (I/D), eNOS (T894G), риски.

Ursuliak J.V. Association of gene polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894G>T) with clinical and demographic data in patients with acute myocardial infarction // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 156-160.

The association of genes polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS, 894G>T) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) with clinical and demographic indicators of 102 patients with acute myocardial infarction (MI) was analyzed. D-allele of ACE gene increases the risk of Q-MI and its first appearance by 1,39-1,4 time (OR=1,76-1,78), with localization of the posterior wall (OR=2,10); associated with frequent arrhythmia in acute period of MI, higher systolic blood pressure, concomitant cardiovascular pathology and ischemic stroke. T allele of eNOS gene is associated with increased relative risk of MI on posterior wall by 1.79 times (OR=2,43), recurrent MI, or recurrence by 2.15 times (OR=3,48).

Key words: myocardial infarction, genes ACE (I/D), eNOS (T894G), risks.

Вступ. Гени, що кодують ангіотензин-перетворювальний фермент (ACE) і ендотеліальну синтазу окису азоту (eNOS), відповідають критеріям генів-кандидатів серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи інфаркт міокарда (ІМ). ІМ є частою причиною передчасної смерті серед людей у віці до 55 років [3, 12, 13]. Так, за даними офіційної статистики Американської асоціації серця (АНА) "Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update" 15% чоловіків і 22% жінок у віці 45-64 років упродовж перших 5-ти років після перенесеного ІМ мають повторний ІМ, чи фатальну коронарну подію, а у віці понад 65 років – 21-33% і 21-26% відповідно [12]. В Україні статистика теж невтішна: серед хвороб системи кровообігу (ХСК), ІМ посідає 5-те місце після гіпертонічної хвороби (понад 12 млн хворих), ішемічної хвороби серця (ІХС) (8,8 млн), цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) (3,2 млн осіб), гострий ІМ (ГІМ) – понад 50 тис. (132,6 на 100 000 населення) [3, 5, 7].

З етіологічної точки зору, ІМ є результатом

взаємодії стилю життя, генетичних і екологічних факторів [1-2, 4, 6, 8-9, 14]. Окремі генетичні поліморфізми модифікують вплив чинників навколишнього середовища на організм (куріння, стреси, якість і стиль харчування, забруднення атмосфери, води, тощо), котрі потенційно відіграють важливу роль у зміні генної експресії та, відповідно, успадкуванні ризиків [4, 13]. З огляду на вище сказане, вивчення генетики ССЗ, у т.ч. ІМ, набуває важливого соціально-економічного та медичного значення сьогодні. У зв'язку з цим, нашу увагу привернули генетичні аспекти гострого ІМ та їх зв'язок із клінічно-демографічними показниками.

Мета дослідження. Вивчити асоціацію поліморфізму генів eNOS (T894G) та ACE (I/D) із клінічно-демографічними показниками хворих на гострий ГІМ.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської де-

кларатії Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях.

Відбір пацієнтів та розподіл по групах за видом ГІМ (Q-, не Q-ІМ), локалізацією (передня, задня стінка міокарда лівого шлуночка (ЛШ)), черговістю виникнення (вперше, повторно, чи рецидив) здійснювали відповідно до класифікації вітчизняних та Європейських товариств кардіології (ESC, 2012) [5, 7, 11]. Клінічний діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, ЕКГ і біохімічних досліджень, біомаркери пошкодження міокарда тропоніну-Т (Тр-Т), відповідно до діючих рекомендацій [5, 7, 11]. Етап скринінгу пройшло 102 хворих на ГІМ. Серед пацієнтів 92 (90,2%) осіб – із Q-ІМ та стійкою елевацією сегмента ST, 10 (9,8%) – із не Q-ІМ без елевації сегмента ST. Жінок – 15 (14,7%), чоловіків – 87 (85,3%), середній вік – 60,7±4,25 року (від 22 до 83 років). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, із відповідним статевим розподілом, які не були у родинних стосунках із хворими.

Алелі поліморфних ділянок вивчали шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amply-4L" (Москва). Дискримінацію алелей гена eNOS проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції *Ban II* (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача [10].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію *Student* (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі); аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Аналіз якісних / дихотомічних ознак – за критерієм χ^2 , використанням відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом (CI) 95%. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена ACE у хворих на ІМ з урахуванням окремих демографічних та клінічно-діагностичних показників наведено у таблиці 1. За віковим розподілом, рівнем діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та тривалістю болювого синдрому з урахуванням генотипів гена ACE вірогідних відмінностей не спостерігали ($p > 0,05$). За

сімейним анамнезом обтяженості за ІХС, АГ, чи їх поєднання у батьків у віці матері до 55 років, батька до 65 років чи родичів по прямій лінії – братів і сестер серед носіїв генотипів гена ACE незалежно від статі суттєвої різниці не встановили ($p > 0,05$). Тоді як носійство TT-генотипу гена eNOS асоціювалось із вірогідно частішим у 2,5 і 1,9 разу успадкуванням ІМ у жінок та чоловіків, ніж за наявності GG-генотипу ($\chi^2 = 8,95$, $p = 0,002$ та $\chi^2 = 5,12$, $p = 0,025$), відповідно.

За характером алельного розподілу I/D поліморфізму гена ACE у хворих на ІМ з однаковою частотою зустрічається "мутантний" D-і "дикий" I-алелі ($p > 0,05$), натомість серед осіб контрольної групи вірогідно переважає сприятливий I-алель у 1,86 раз ($\chi^2 = 17,03$, $p < 0,001$), що загалом формує нормальний популяційний розподіл.

У хворих на Q-ІМ гетерозиготне носійство "мутантного" D-алеля зустрічається у 4,94 і 4,27 рази частіше, ніж II- та DD-генотипи ($\chi^2 = 19,5$, $p < 0,001$), при паритетному співвідношенні останніх: 16,3% (15) проти 14,1% (13), відповідно ($p > 0,05$). У пацієнтів із не Q-ІМ вірогідно домінує I-алель (ID, II-варіанти), над DD-генотипом: 50,0% і 30,0% проти 20,0% ($\chi^2 = 6,58$, $p = 0,037$). Серед носіїв D-алеля частіше зустрічається супутня АГ, ЦД2, особи із надмірною масою та ожирінням, курці, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок (ОЗАНК) та ЦВЗ, а також частіше порушення ритму у гострий період ІМ, при поступленні систолічний артеріальний тиск (САТ) вірогідно більший, ніж у носіїв II-генотипу на 9,3% і 6,6% відповідно ($p < 0,05$).

Розподіл генотипів 894G>T поліморфізму гена eNOS у хворих на інфаркт міокарда з урахуванням окремих демографічних та клінічно-діагностичних показників наведено у таблиці 2. Гомозиготна мутація гена eNOS зустрічається тільки у хворих на Q-ІМ (5,43%), із локалізацією патології по задній стінці (10,4%), повторним ураженням міокарда ЛШ, чи рецидивом події (18,5%). Серед хворих на не Q-ІМ невірогідно домінує у 1,5 разу GG-генотип над TG-варіантом (60,0% проти 40,0%, $p > 0,05$). Відносна частота TG-генотипу у хворих на Q-ІМ на 20,9% більша, ніж у таких із не Q-ІМ ($\chi^2 = 28,0$, $p < 0,001$) та на 18,8% ($p < 0,05$) більша у пацієнтів із ІМ по задній стінці, ніж із "передньою" локалізацією процесу, а GG-генотипу навпаки менша – на 26,3-34,2% ($\chi^2 = 13,5-44,5$, $p \leq 0,006-0,001$) відповідно. Відносна частота TT-генотипу у пацієнтів із повторним ІМ, чи його рецидивом, вірогідно превалює над GG-варіантом на 7,4% ($\chi^2 = 14,5$, $p < 0,001$). Серед носіїв T-алеля гена eNOS частіше зустрічається супутня патологія наведена у табл. 2. АТ при поступленні, тривалість болювого синдрому та вік вірогідно між носіями генотипів гена eNOS не відрізняються ($p > 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Таблиця 1. Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена ACE у хворих на інфаркт міокарда з урахуванням окремих демографічних та клінічно-діагностичних показників

Групи дослідження		№	Генотипи гена ACE, n (%)			p
			DD	ID	II	
За видом ІМ	Q-ІМ, n=92 (%)	1	13 (14,1)	64 (69,6)	15 (16,3)	<0,001
	не Q-ІМ, n=10 (%)	2	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)	0,037
ІМ за локалізацією	передній, n=54 (%)	1	6 (11,1)	36 (66,7)	12 (22,2)	<0,001
	задній, n=48 (%)	2	9 (18,7)	33 (68,8)	6 (12,5)	<0,001
За черговістю появи	ІМ уперше, n=75 (%)	1	11 (14,7)	51 (68,0)	13 (17,3)	<0,001
	повторний, n=27 (%)	2	4 (14,8)	18 (66,7)	5 (18,5)	<0,001
Вік, роки			68,3±5,93	58,7±4,63	58,3±3,37	–
Стать, n (%)	Чоловіки, n=87 (%)		14 (93,3)	63 (91,3)	10 (55,6)	<0,001
	Жінки, n=15 (%)		1 (6,67)	6 (8,69)	8 (44,4)	0,004
Супутня патологія, n (%)	АГ, n=70 (%)		13 (86,7)	53 (76,8)	4 (22,2)	<0,001
	ЦД 2, n=18 (%)		6 (40,0)	9 (13,0)	3 (16,7)	<0,001
	↑маси тіла, n=45 (%)		15 (100,0)	25 (36,2)	5 (27,8)	<0,001
	ОЗАНК, n=22 (%)		10 (66,7)	12 (17,4)	0	<0,001
	ЦВЗ, n=39 (%)		9 (60,0)	29 (42,0)	1 (5,55)	<0,001
АТ при госпіталізації мм рт.ст	САТ		160,7±5,15	156,1±3,60	145,8±4,19 [#]	–
	ДАТ		99,0±3,88	97,3±5,12	96,9±4,0	–
Куріння, n=54 (%)			14 (93,3)	36 (52,2)	4 (22,2)	<0,001
Тривалість больового синдрому, хв			86,8±17,1	80,5±22,0	75,4±15,9	–
Порушення ритму в гострий період у хворих на ІМ, n=29 (%)			10 (66,7)	16 (23,2)	3 (16,7)	<0,001
Загалом дослідна група, n=102 (%)			15 (14,7)	69 (67,6)	18 (17,6)	<0,001
Контрольна група, n=30 (%)			6 (20,0)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,013
Всього, n=132 (%)			21 (15,9)	78 (59,1)	33 (25,0)	>0,05

Примітки: 1. ІМ – інфаркт міокарда; ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу; АГ – артеріальна гіпертензія; ОЗАНК – облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок; САТ, ДАТ – систолічний, діастолічний артеріальний тиск. 2. p – вірогідність різниць показників за критерієм χ^2 ; * – вірогідність різниць показників із носіями DD-генотипу $p < 0,05$; # – вірогідність різниць показників із носіями ID-генотипу $p < 0,05$. 3. n (%) – кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом.

Таблиця 2. Розподіл генотипів 894G>T поліморфізму гена eNOS у хворих на інфаркт міокарда з урахуванням окремих демографічних та клінічно-діагностичних показників

Групи дослідження		№	Генотипи гена eNOS, n (%)			p
			TT	TG	GG	
За видом ІМ	Q-ІМ, n=92 (%)	1	5 (5,43)	56 (60,9)	31 (33,7)	<0,001
	не Q-ІМ, n=10 (%)	2	0	4 (40,0)	6 (60,0)	>0,05
ІМ за локалізацією	передній, n=54 (%)	1	0	27 (50,0)	27 (50,0)	>0,05
	задній, n=48 (%)	2	5 (10,4)	33 (68,8)	10 (20,8)	<0,001
За черговістю появи	ІМ уперше, n=75 (%)	1	0	41 (54,7)	34 (45,3)	0,06
	повторний, n=27 (%)	2	5 (18,5)	19 (70,4)	3 (11,1)	<0,001
Вік, роки			60,5±3,71	56,0±8,98	64,3±4,36	–
Стать, n (%)	Чоловіки, n=87 (%)		5 (100,0)	52 (86,7)	30 (81,2)	<0,001
	Жінки, n=15 (%)		0	8 (13,3)	7 (18,9)	>0,05
Супутня патологія, n (%)	АГ, n=70 (%)		5 (100,0)	40 (66,7)	25 (67,6)	<0,001
	ЦД 2, n=18 (%)		3 (60,0)	10 (16,7)	5 (13,5)	<0,001
	↑маси тіла, n=45 (%)		5 (100,0)	34 (56,7)	6 (16,2)	<0,001
	ОЗАНК, n=22 (%)		5 (100,0)	17 (28,3)	0	<0,001
	ЦВЗ, n=39 (%)		5 (100,0)	31 (51,7)	3 (8,1)	<0,001
АТ при госпіталізації, мм рт.ст	САТ		158,4±7,27	155,0±2,93	150,0±6,11	–
	ДАТ		96,6±1,99	94,9±2,73	95,0±2,04	–
Куріння, n=54 (%)			4 (80,0)	35 (58,3)	15 (40,5)	<0,001
Тривалість больового синдрому, хв			90,1±20,6	82,5±10,7	74,9±19,5	–
Порушення ритму в гострий період у хворих на ІМ, n=29 (%)			5 (100,0)	24 (40,0)	0	<0,001
Загалом дослідна група, n=102 (%)			5 (4,90)	60 (58,8)	37 (36,3)	<0,001
Контрольна група, n=30 (%)			0	15 (50,0)	15 (50,0)	p>0,05
Всього, n=132 (%)			5 (3,79)	75 (56,8)	52 (39,4)	p<0,001

Примітка. Аналогічна таблиці 1.

Генетично зумовлена схильність до появи Q-ІМ, незалежно від його локалізації та черговості виникнення (первинний/повторний, чи рецидив) у хворих на ГКС характеризується зростанням ризику тяжкості даної патології за наявності гетерозиготної делеції функціональної зони гена ACE у 2,22-2,32 разу (OR=4,67-5,33, 95%CI=1,53-14,3, $p < 0,006-0,001$) (табл. 3). D-алель асоціює з відносним ризиком Q-ІМ – 1,40 (OR=1,78, $p = 0,037$), підвищує ризик по-

яви ІМ вперше – в 1,39 разу (OR=1,76, $p = 0,049$), з локалізацією переважно по задній стінці – в 1,52 разу (OR=2,10, $p = 0,03$). Наявність II-генотипу, чи I алелі гена ACE у хворих на ІМ є протективним і робить шанси на появу Q-ІМ найнижчими у обстеженій популяції (OR=0,14-0,48, $p \leq 0,027-0,001$), з низькою ймовірністю локалізації процесу по задній (0,25) та передній (0,44) стінках ЛШ (OR=0,19-0,56, $p \leq 0,041-0,001$), не асоціює з не Q-ІМ.

Таблиця 3. Генотипи та алелі I/D поліморфізму гена ACE як фактори ризику інфаркту міокарда

Показник		Потенційний фактор ризику				
		II-генотип	ID-генотип	DD-генотип	I алель	D алель
Q-IM	RelR	0,33	2,32	0,71	0,79	1,40
	OR	0,19	5,33	0,66	0,56	1,78
	95% CI OR	0,08-0,48	2,17-13,1	0,22-1,92	0,31-1,0	0,97-3,25
	p	<0,001	<0,001	>0,05	0,041	0,037
Не Q-IM	RelR	0,60	1,67	1,0	0,85	1,29
	OR	0,43	2,33	1,0	0,66	1,52
	95% CI OR	0,09-1,98	0,54-10,1	0,17-5,98	0,23-1,84	0,54-4,25
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IM по передній стінці	RelR	0,44	2,22	0,56	0,85	1,27
	OR	0,29	4,67	0,5	0,67	1,49
	95% CI OR	0,11-0,75	1,78-12,2	0,15-1,72	0,35-1,29	0,77-2,85
	p	0,009	0,001	>0,05	>0,05	>0,05
IM по задній стінці	RelR	0,25	2,29	0,94	0,72	1,52
	OR	0,14	5,13	0,92	0,48	2,10
	95% CI OR	0,05-0,43	1,90-13,8	0,29-2,92	0,24-0,92	1,08-4,09
	p	<0,001	<0,001	>0,05	0,027	0,03
IM, що виник уперше	RelR	0,35	2,27	0,73	0,79	1,39
	OR	0,21	4,96	0,69	0,57	1,76
	95% CI OR	0,08-0,53	1,98-12,4	0,23-2,06	0,31-1,05	0,95-3,27
	p	<0,001	<0,001	>0,05	0,072	0,049
Повторний IM, чи рецидив	RelR	0,37	2,22	0,74	0,80	1,38
	OR	0,23	4,67	0,69	0,58	1,72
	95% CI OR	0,07-0,76	1,53-14,3	0,17-2,79	0,27-1,23	0,81-3,66
	p	0,013	0,006	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: 1. RelR – відносний ризик. 2. OR – відношення шансів. 4. 95%CI OR – довірчі інтервали відношення шансів (OR). 5. IM – інфаркт міокарда.

Наявність мутації гена eNOS у хворих на IM підвищує відносний ризик його появи з локалізацією по задній стінці у 1,79 разу (OR=2,43, p=0,009) та ймовірність повторного IM, чи рецидиву у 2,15 разу (OR=3,48,

p=0,002) (табл. 4). Присутність GG-генотипу, чи G-алеля зменшує шанси на повторний розвиток IM та його локалізацію по задній стінці і робить їх найнижчими в популяції (OR=0,12-0,83, p≤0,027-0,001).

Таблиця 4. Генотипи та алелі 894G>T поліморфізму гена eNOS як фактори ризику інфаркту міокарда

Показник		Потенційний фактор ризику				
		TT-генотип гіпотетично	TG-генотип	GG-генотип	T алель	G алель
Q-IM	RelR	1,63	1,22	0,67	1,43	0,85
	OR	1,67	1,56	0,51	1,68	0,60
	95% CI OR	0,19-14,9	0,68-3,56	0,22-1,17	0,87-3,24	0,31-1,15
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Не Q-IM	RelR	-	0,80	1,20	0,80	1,07
	OR	-	0,67	1,50	0,75	1,33
	95% CI OR	-	0,16-2,85	0,35-6,42	0,22-2,60	0,39-4,62
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IM по передній стінці	RelR	-	1,0	1,0	1,0	1,0
	OR	-	1,0	1,0	1,0	1,0
	95% CI OR	-	0,41-2,44	0,41-2,44	0,48-2,07	0,48-2,07
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IM по задній стінці	RelR	3,12	1,38	0,42	1,79	0,74
	OR	3,37	2,20	0,26	2,43	0,41
	95% CI OR	0,37-30,4	0,86-5,64	0,10-0,71	1,20-4,95	0,20-0,83
	p	>0,05	0,08	0,007	0,009	0,017
IM, що виник уперше	RelR	-	1,09	0,91	1,09	0,97
	OR	-	1,21	0,83	1,13	0,89
	95% CI OR	-	0,82-2,82	0,35-1,94	0,57-2,24	0,45-1,76
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Повторний IM, чи рецидив	RelR	5,55	1,41	0,22	2,15	0,62
	OR	6,59	2,37	0,12	3,48	0,29
	95% CI OR	0,72-60,5	0,80-7,08	0,03-0,51	1,58-7,68	0,13-0,63
	p	0,09	>0,05	0,001	0,002	0,003

Примітка. Аналогічна таблиці 3.

Таким чином, результати виконаного дослідження показали, що наявність D алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS асоціює з більш тяжким клінічним перебігом IM (з глибшим

пошкодженням – Q-IM, локалізацією по задній стінці, повторним ураженням, чи рецидивами).

Висновки:

1. Серед хворих на IM мутація у 16 інтроні

гена ACE зустрічається у 14,7%, що на 5,3% рідше, ніж серед осіб контрольної групи. Гомозиготна міссенс мутація у 7 екзоні 7q35-36 гена eNOS зустрічається у 4,9% випадків (пацієнти із Q-ІМ), за відсутності такої у осіб із не Q-ІМ та контрольної групи. За характером алельного розподілу I/D поліморфізму гена ACE у хворих на ІМ з однаковою частотою зустрічається "мутантний" D- і "дикий" I-алелі (48,5% проти 51,5%, $p>0,05$); 894G>T поліморфізму гена eNOS – домінує "дикий" G алель у 1,92 разу.

2. D-алель асоціює з відносним ризиком Q-ІМ – 1,40 (OR=1,78), підвищує ризик появи ІМ вперше – в 1,39 разу (OR=1,76, 95%CI=0,95-3,27), з локалізацією переважно по задній стінці – в 1,52 разу (OR=2,10, 95%CI=1,08-4,09); частішим зустрічанням супутніх АГ, ЦД2, надмірної маси та ожиріння, облітеруючого захворювання артерій нижніх кінцівок та цереброваскулярної патології, порушення ритму

у гострий період ІМ та вищим САТ. Наявність ІІ-генотипу, чи I алеля гена ACE у хворих на ІМ є протективним і робить шанси на появу Q-ІМ найнижчими у обстеженій популяції.

3. T алель гена eNOS асоціює з підвищенням відносного ризику появи ІМ із локалізацією по задній стінці у 1,79 разу (OR=2,43, 95%CI=1,20-4,95) та повторного ІМ, чи рецидиву у 2,15 разу (OR=3,48, 95%CI=1,58-7,68); частішими супутніми АГ, ЦД2, ЦВЗ та ОЗАНК, порушенням ритму у гострий період ІМ. Присутність GG-генотипу, чи G-алеля зменшує шанси на повторний розвиток ІМ та його локалізацію по задній стінці і робить їх найнижчими в популяції (OR=0,12-0,83, 95%CI=0,03-0,83).

Перспектива подальших досліджень. Подальші наукові пошуки спрямовані на аналіз вмісту вазоактивних субстанцій у хворих на ІМ залежно від поліморфізму аналізованих генів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Досенко В.С. Алельний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора T(-786)C гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому / В.С. Досенко, Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко // Фізіологія. – 2005. – № 51 (1). – С. 72–76.
2. Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази / Л.Г. Воронков, Н.Г. Горovenko, І.Д. Мазур [та ін.] // Укркардіо. – 2013. – Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/790>
3. Коваленко В.М. Виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 7-12.
4. Молекулярна епідеміологія / [В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, В.І. Крисюн та ін.]. – Одеса: ОДМУ, 2009. – 356 с.
5. Наказ МОЗ України, версія №8 від 08.05.13 "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)" / МОЗ. – К.: МОЗ, 2013 – Режим доступу: http://pciu.org/files/protokol_ami_ukranian/Protokol_Sokolov.pdf
6. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 15–23.
7. Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевації сегмента ST / О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк, В.З. Нетяженко [та ін. з робочої групи з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України] // WebCardioOrg. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>
8. Целуйко В.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда. / В.И. Целуйко, Е.И. Попова // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 47-53.
9. Casas J.P. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects / Juan P. Casas, Leonelo E. Bautista, Steve E. Humphries, Aroon D. Hingorani // Circulation. – 2004. – Vol.109. – P. 1359-1365.
10. Entrez Gene. Sequence analysis / National Center for Biotechnology Information. – U.S. National Library of Medicine, 2011. – [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene]
11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. – 2012. – Vol.33(15). – Режим доступу: www.escardio.org/guidelines
12. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.127(1). – P.e6-e245. – Режим доступу: <http://circ.ahajournals.org/content/127/1/e6.full>.
13. Impact of the smoking status on the particular genetic polymorphisms associations with cardiovascular diseases. / G. Dzida, J. Sobstyl, A. Puźniak [et al.] // J. Pre-Clin. Clin. Res. – 2012. – Vol. 6(1). – P. 31-34.
14. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of the ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension / L.P. Sydorhuk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydorhuk [et al.] // Intern. J. of Collabor. Research on Int. Med. & Public Health. – 2013. – Vol. 5 No. 3. – P. 168-178.

Надійшла 23.03.2013 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак