

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 клинически-демографическими 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, біомаркеру 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 "Amplify-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 ТТ-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 ТТ-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 Т-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-IM), за відсутності такої у осіб із не Q-IM та контрольної групи. За характером алельного розподілу I/D поліморфізму гена ACE у хворих на IM 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-IM – 1,40 (OR=1,78), підвищує ризик появи IM 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 IM та вищим САТ. Наявність II-генотипу, чи I алеля гена ACE у хворих на IM є протективним і робить шанси на появу Q-IM найнижчими у обстеженій популяції.

3. T алель гена eNOS асоціює з підвищенням відносного ризику появи IM із локалізацією по задній стінці у 1,79 разу (OR=2,43, 95%CI=1,20-4,95) та повторного IM, 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 IM. 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, 95%CI=0,03-0,83).

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Досенко В.Є.** Алельний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора T(-786)C гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому / В.Є. 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. Sydorochuk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydorochuk [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