



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50952 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

1

2

(21) u201000153

(22) 11.01.2010

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) УРСУЛЯК ЮЛІЯ ВІТАЛІЙВНА, СИДОРЧУК ЛАРИСА ПЕТРІВНА

(73) СИДОРЧУК ЛАРИСА ПЕТРІВНА, УРСУЛЯК ЮЛІЯ ВІТАЛІЙВНА

(57) Спосіб прогнозування гострого коронарного синдрому з урахуванням поліморфізму генів, що включає визначення Т894G поліморфізму гена eNOS, який **відрізняється** тим, що додатково індивідуально визначається I/D поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту.

Корисна модель відноситься до галузі клінічної медицини, а саме кардіології і може бути використана з метою профілактики гострого коронарного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смерті та інвалідизації населення як у економічно розвинутих країнах світу, так і в Україні [О. М. Пархоменко, 2009; ESC, 2009]. Важливим є вплив спадковості на прогноз і особливості фенотипу серцево-судинних захворювань [С. Ott et al., 2006], що є результатом індивідуальної генетичної схильності [J.P. Ionnidis et.al., 2008, 2009].

Прототипом корисної моделі є спосіб прогнозування виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС) [Досенко В. Е., Лутай Я. М., Загорий В. Ю. и др. Частота алельного поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у больных с острым коронарным синдромом в украинской популяции // Цитол. и генетика. - 2005. - № 2. - С. 49-54.], при якому прогнозування ГКС проводиться на підставі генотипування 4a/4b, T786C та T894G поліморфізмів гену ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Недоліком прототипу є недостатня ефективність прогнозування, так як враховується поліморфізм одного гена-кандидата гострого коронарного синдрому - гена eNOS.

В основу корисної моделі покладене завдання розробити спосіб прогнозування гострого коронарного синдрому з урахуванням поліморфізму генів, при якому досягається підвищення прогностичної

цінності на основі об'єктивних даних наявності "несприятливого" індивідуального генотипу поліморфізму двох генів-кандидатів ішемічної хвороби серця, у тому числі ГКС.

Поставлене завдання вирішується тим, що у запропонованому способі прогнозування гострого коронарного синдрому у хворих на ІХС проводять шляхом встановлення Т894G поліморфізму гена eNOS, в якому додатково визначається I/D поліморфізм гена ангіотензин-перетворювального ферменту ACE.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналогу є прогнозування можливого виникнення гострого коронарного синдрому у хворих на ІХС на підставі Т894G поліморфізму гена eNOS.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналогу тим, що:

Прогнозування як виникнення, так і перебігу гострого коронарного синдрому у хворих на ІХС проводиться з урахуванням I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворювального ферменту.

Технічний результат, який досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тому, що застосування запропонованої корисної моделі дозволить прогнозувати виникнення та особливості перебігу гострого коронарного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням індивідуального гаплотипу, що дозволить вчасно проводити її профілактику.

(19) UA (11) 50952 (13) U

Таблиця

Порівняльна характеристика  
ознак корисної моделі та прототипу

| Ознака   | Спосіб-прототип | Розроблений спосіб |
|--|-----------------|--------------------|
| Клініко-анамнестичні дослідження                               | Наявні          | Наявні             |
| Інструментально-біохімічні дослідження ( у т.ч. ЕКГ, тропонін) | Наявні          | Наявні             |
| Дослідження Т894G поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази  | Наявне          | Наявне             |
| Дослідження I/D поліморфізму гена ACE                          | Відсутнє        | Наявне             |
| Прогностична цінність позитивного результату                   | Нижча           | Вища               |
| Ефективність прогнозування                                     | 64,0 %          | 79,9 %             |

Клінічний приклад:

Хворий К. 68 років, амбулаторна карта № 41, звернувся в КМУ міської поліклініки № 1 26.10.2009р. зі скаргами на відчуття тривожності, епізодичні пекучі болі за грудиною та в ділянці серця тривалістю до 20 хвилин, що посилюються при підйомі на перший поверх та незначному фізичному навантаженні, задиху, набряки на гомілках. Хворіє впродовж 15 років, коли вперше з'явилися вище означені симптоми і було діагностовано ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію напруги та хронічну серцеву недостатність. Рідний брат (61 рік) хворіє на ішемічну хворобу серця, 5 років тому переніс гострий коронарний синдром (Q-інфаркт міокарда), батько помер 10 років тому від гострого інфаркту міокарда, мати вважає себе практично здоровою. Має сина (40 років), у якого симптоми ІХС спостерігають впродовж останніх 2-х років, у доньки (35 років) ознаки ішемії міокарда відсутні. Об'єктивно при звертанні: артеріальний тиск 170/95 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 104 уд./хв., ліва межа серця на 1,0 см назовні від лівої середньоключичної лінії, цукор крові 4,9 ммоль/л, загальний холестерол сироватки 6,2 ммоль/л, креатинін сироватки 88 мкмоль/л, тропо-

нін негативний, підвищена агрегація та адгезивні властивості тромбоцитів, ЕхоКГ - фракція викиду 50 %, гіпертрофія лівого шлуночка, дизкінез стінок; ЕКГ в спокої - депресія сегмента ST на 1,0 мм з негативним зубцем Т у відведеннях II, III, aVF, V<sub>5</sub> і V<sub>6</sub>, гіпертрофія лівого шлуночка; у ВЕМ-пробі при навантаженні 50 Вт стався напад стенокардії. Було підтверджено діагноз: ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги III ФК. гіпертонічна хвороба II стадії, гіпертензивне серце. Об'єктивно у старшого сина при звертанні: артеріальний тиск 160/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 90 уд./хв., ліва межа серця на 0,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії, цукор крові 4.5 ммоль/л, загальний холестерол сироватки 7,5 ммоль/л, креатинін 74 мкмоль/л, на ЕхоКГ і ЕКГ у т.ч. у пробі з ВЕМ - ознаки ІХС. Було виставлено діагноз ІХС, стенокардія напруги I-II ФК. Проведено генеалогічне дослідження - генетичний імпринтинг, за яким встановлено передачу ознак ішемічної хвороби серця у синів (три покоління) за батьківською лінією. Виконано забір венозної крові для виконання загальноклінічних лабораторних аналізів та виявлення генетичного поліморфізму шляхом екстракції ДНК із наступною ампліфікацією генетичного дефекту шляхом полімеразної ланцюгової реакції з відповідними праймерами до кожного гену і візуалізацією за допомогою електрофорезу в агарозному гелі. Виявлено наступні генотипи у хворого: ID- гена ангіотензин-перетворювального ферменту і 894TT- гена ендотеліальної NO-синтази. У брата і сина - DD- гена ACE і 894TT- гена eNOS, у доньки - II-генотип гена ACE і 894TG- гена eNOS, які співпадали з материнськими. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що ішемічна хвороба носить спадковий полігенний характер і прогнозувати більш тяжчий її перебіг у брата і сина, у зв'язку з обтяженою спадковістю за носійством "несприятливих" генотипів генів ACE (DD-) та eNOS (894TT-). Окрім того, ознаки ІХС у сина почалися на 15 років раніше, ніж у батька, а у брата - на 7 років, відповідно; перебігає ІХС агресивніше: у брата в анамнезі перенесений Q-інфаркт міокарда і ймовірність реадмісії понад 50 %. На підставі отриманих результатів було призначено індивідуальне профілактичне тривале лікування для сина з урахуванням генотипу і рекомендовано більш "агресивніше" лікування для брата із наступним щоквартальним контролем клініко-лабораторних показників.