

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.05>

УДК616.127-005.8:575.1]-07

Є.В. Сідь, О.В. Соловійов

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ ЗІ STEMI

Визначали особливості розподілу генотипів поліморфізмів генів маркерів системної запальної відповіді у хворих зі STEMI. Критеріями включення в дослідження були: чоловіча і жіноча стать, вік від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність STEMI у перші дванадцять годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. ДНК виділяли з лейкоцитів із цільної крові з використанням набору «ДНК-експрес-кров» (Літех). У процесі виділення ДНК дотримувались рекомендацій, наведених в інструкції до набору. Визначали SNP поліморфізмів генів С-реактивного білка G-3014>A, фактора некрозу пухлин- α G-308>A та інтерлейкіну-10 G-1082>A методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням ампліфікатора «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Australia). Використовували структуру праймерів зі стандартних наборів «SNP-експрес-РВ» (Літех). Установлено, що у хворих зі STEMI збільшилась частка гомозигот (GG) і зменшилась – гетерозигот (GA) генотипів поліморфізму G-3014>A гена С-реактивного білка у порівнянні з такими за розподілом Харді–Вайнберга. Поліморфізм G-308>A гена фактора некрозу пухлин- α у хворих зі STEMI мав достовірну розбіжність із рівновагою Харді–Вайнберга, при цьому визначалось збільшення частки гомозигот (GG) і зменшення – гетерозигот (GA) та гомозигот (AA). Розподіл поліморфізму G-1082>A гена інтерлейкіну-10 характеризувався збільшенням частки гомозигот (GG) і зменшенням – гетерозигот (GA) у хворих зі STEMI у порівнянні з їхніми частками за розподілом Харді–Вайнберга.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, поліморфізм генів маркерів, системне запалення.

Вступ

Однією з важливих проблем сучасної медицини є безперервне зростання поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вони є провідною причиною смерті як у розвинених країнах світу, так і в Україні. Основний внесок у формування захворюваності та смертності від ССЗ вносять фактори ризику, що модифікуються, такі особливості способу життя, як куріння, низька фізична активність, недостатнє споживання овочів і фруктів, а та-

кож підвищені рівні артеріального тиску і холестерину [1, 2].

Фактори ризику, що не модифікуються: вік, стать та генетичні особливості, – не підлягають змінам, вони використовуються в основному при визначенні прогнозу виникнення ССЗ. В останні роки в багатьох роботах досліджується участь генетичних факторів у формуванні високого ризику розвитку ССЗ [3].

Актуальною проблемою на сучасному етапі є лікування хворих із гострими формами іше-

мічної хвороби серця, оскільки саме судинні катастрофи є провідними причинними факторами смертності від ССЗ. Останнім часом збільшується кількість досліджень, у яких визначається роль генетичних маркерів для прогнозування несприятливого перебігу різних ССЗ, зокрема гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [4, 5].

Вивчення індивідуальних особливостей людини і виявлення генетичних поліморфізмів, що збільшують ризик несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця, стало основою початку пошуку генів-кандидатів. Однак існують нечисленні дослідження, у яких вивчали поліморфізм одиночних нуклеотидів (SNP – single nucleotide polymorphism) у генах маркерів запалення [6].

Результати досліджень вказують на важливе місце в патогенезі ішемічної хвороби серця системної запальної відповіді, в активації якої провідна роль належить цитокінам. Гени цитокінів мають дуже високий ступінь поліморфізму, при цьому кількість їхніх ділянок може досягати десятків. Ці ділянки ДНК містять ділянки зв'язування факторів регуляції, вони і визначають інтенсивність продукції клітиною молекул цитокінів. Наявність поліморфізму генів у промоторних ділянках забезпечує різноманітність індивідів за ступенем їхнього вироблення при антигенній стимуляції, тобто при формуванні запальної відповіді. Крім того, існують етнічні розбіжності поліморфізму генів, що визначає актуальність таких досліджень в українській популяції [7, 8].

Мета дослідження – визначити особливості розподілу генотипів поліморфізмів генів маркерів системної запальної відповіді у хворих зі STEMI.

Матеріал і методи

Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 95 хворих зі STEMI, середній вік – (59,8±0,8) року. Вибірку пацієнтів проводили на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради.

Критерії включення в дослідження такі: чоловіча і жіноча стать; вік від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність STEMI у перші дванадцять годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження такі: атріовентрикулярна блокада II–III ступенів;

постійна форма фібриляції передсердь; вроджені й набуті гемодинамічно значущі вади серця; хронічна серцева недостатність III стадії; аневризма лівого шлуночка; декомпенсована супутня патологія; гострі запальні захворювання або загострення – хронічних; аортокоронарне шунтування в анамнезі; онкологічні захворювання.

Усім хворим виконували комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Верифікацію діагнозу ГІМ було виконано на підставі ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012) з урахуванням рекомендацій ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [9, 10].

ДНК виділяли з лейкоцитів із цільної крові з використанням набору «ДНК-експрес-кров» (Літех). У процесі виділення ДНК дотримувались рекомендацій, наведених в інструкції до набору. Визначали SNP поліморфізмів генів С-реактивного білка (С-РБ) G-3014>A, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) G-308>A та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) G-1082>A методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням ампліфікатора «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Australia). Використовували структуру праймерів зі стандартних наборів «SNP-експрес-РВ» (Літех). Дослідження виконували в атестованій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень ТОВ «ДІАСЕРВІС».

Статистична обробка отриманих результатів. При описі якісних даних указували кількість (n) та частку (%). Розподіл генотипів у досліджуваних поліморфізмах перевіряли на відповідність закону Харді–Вайнберга. Рівень значущості менш ніж 0,05 свідчив про відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга.

Якісні дані порівнювали за допомогою точного двостороннього критерію χ^2 з поправкою Йейтса для таблиць 2×2. При рівні значущості нижче ніж 0,05 ($p < 0,05$) визначали розбіжність між вибірками, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати та їх обговорення

Визначали розподіл генотипів поліморфізму G-3014>A гена високочутливого С-РБ у хворих зі STEMI. Отримані результати подано в *табл. 1*.

Проаналізовано розподіл генотипів за поліморфізмом G-3014>A гена С-РБ у хворих зі

Таблиця 1. Розподіл генотипів поліморфізму G-3014>A гена C-РБ

Поліморфізм	Генотип	Розподіл Харді–Вайнберга (n=100)		Група STEMI (n=95)		p-рівень
		n	%	n	%	
Високочутливий C-РБ (G-3014>A)	GG	25	25	50	52,6	χ^2 , p<0,001
	GA	50	50	29	30,5	χ^2 , p=0,006
	AA	25	25	16	16,9	χ^2 , p=0,16
Рівновага Харді–Вайнберга, p-рівень		p=0,004				

STEMI і показано, що з 95 осіб гомозиготами (GG) по G алелі були 50 (52,6 %) хворих, гетерозиготами (GA) – 29 (30,5 %) та гомозиготами (AA) по A алелі – 16 (16,9 %). Визначали достовірну розбіжність розподілу генотипів поліморфізму G-3014>A з рівновагою Харді–Вайнберга (p<0,05). Достовірним було збільшення частки гомозигот (GG) у групі хворих зі STEMI у порівнянні з їхньою часткою за розподілом Харді–Вайнберга – 50 (52,6 %) проти 25 (25 %) відповідно (p<0,05). Частка гетерозигот (GA) – 30,5 % (29 осіб) – була достовірно меншою, ніж при розподілі Харді–Вайнберга – 50 % (p<0,05). Не було достовірної розбіжності хворих зі STEMI з розподілом Харді–Вайнберга за часткою гомозиготи (AA) (p>0,05).

Визначали розподіл генотипів поліморфізму G-308>A гена ФНП- α . Результати подано в табл. 2.

Таблиця 2. Розподіл генотипів поліморфізму G-308>A гена ФНП- α

Поліморфізм	Генотип	Розподіл Харді–Вайнберга (n=100)		Група STEMI (n=95)		p-рівень
		n	%	n	%	
	GG	25	25	71	74,7	χ^2 , p<0,001
	GA	50	50	18	19,0	χ^2 , p<0,001
	AA	25	25	6	6,3	χ^2 , p<0,001
Рівновага Харді–Вайнберга, p-рівень		p=0,005				

Розподіл генотипів поліморфізму G-308>A гена ФНП- α у хворих зі STEMI був таким: із гомозиготами (GG) по G алелі була 71 (74,7 %) особа, із гетерозиготами (GA) – 18 (19,0 %), із гомозиготами (AA) по A алелі – 6 (6,3 %) пацієнтів. Визначали достовірну розбіжність розподілу генотипів поліморфізму G-308>A з рівновагою Харді–Вайнберга у хворих зі STEMI (p<0,05). У подальшому аналізі вияв-

лено збільшення частки гомозигот (GG) – 71 (74,7 %) у групі хворих зі STEMI у порівнянні з їхньою часткою за розподілом Харді–Вайнберга, де вона становила 25 % (p<0,05). Частка гетерозигот (GA) – 19,0 % (18 осіб) – була достовірно меншою, ніж при розподілі Харді–Вайнберга – 50 % (p<0,05). Крім того, визначено зменшення частки гомозигот (AA) у групі хворих зі STEMI відносно такої за розподілом Харді–Вайнберга (p<0,05).

Аналізували розподіл генотипів поліморфізму G-1082>A гена ІЛ-10 у хворих зі STEMI. Отримані дані подано в табл. 3.

При аналізі розподілу генотипів за поліморфізмом G-1082>A гена ІЛ-10 хворих зі STEMI показано, що з 95 осіб гомозиготами (GG) по G алелі були 45 (44,4 %), гетерозиготами (GA) – 34 (35,8 %) і гомозиготами (AA) по A алелі – 16 (16,8 %). Визначено достовірну розбіжність

розподілу генотипів поліморфізму G-1082>A у хворих зі STEMI з рівновагою Харді–Вайнберга (p<0,05). Достовірним було збільшення частки гомозигот (GG) у групі хворих зі STEMI у порівнянні з показником при розподілі Харді–Вайнберга – 45 (44,4 %) проти 25 (25 %) відповідно (p<0,05). Частка гетерозигот (GA) – 35,8 % (34 особи) – була достовірно меншою, ніж при розподілі Харді–Вайнберга – 50 % (p<0,05).

Таблиця 3. Розподіл генотипів поліморфізму G-1082>A гена ІЛ-10

Поліморфізм	Генотип	Розподіл Харді–Вайнберга (n=100)		Група STEMI (n=95)		p-рівень
		n	%	n	%	
ІЛ-10 (G-1082>A)	GG	25	25	45	44,4	χ^2 , p=0,001
	GA	50	50	34	35,8	χ^2 , p=0,04
	AA	25	25	16	16,8	χ^2 , p=0,08
Рівновага Харді–Вайнберга, p-рівень		p=0,04				

Не було достовірної розбіжності частки гомозигот (AA) у хворих зі STEMI і такої за розподілом Харді–Вайнберга ($p > 0,05$).

Відомо багато варіантів поліморфізмів генів, мутації яких впливають на етіопатогенез ГІМ. Серед них – гени, що регулюють тромбоутворення, ліпідний обмін і запальні реакції. Гени цитокінів мають надзвичайно високий ступінь поліморфізму, причому кількість ділянок цього поліморфізму в одному гені може досягати декількох десятків. Результати досліджень свідчать про важливу роль цитокінів у виникненні і перебігу ішемічної хвороби серця. У той самий час результати вивчення значущості поліморфізму генів цитокінів у виникненні й перебігу ГІМ викладено в нечисленних роботах [11, 12].

Тим часом, комбінація результатів генетичного тестування з традиційними факторами ризику може значно підвищити їхню прогностичну цінність. Так, за результатами дослідження К.А. Благодатських зі співавт. (2011), комбінація генотипів AG і AA поліморфізму G-3014>A збільшує частоту несприятливого результату гострого коронарного синдрому [13].

Серед цитокінів ключову роль відіграє ФНП- α . У роботі G.V. Szabo, G. Acsady доведено, що в пацієнтів із генотипом AA поліморфізму G-308>A гена ФНП- α зустрічальність серцево-судинних подій достовірно вище [14].

У дослідженні R. Autonicelli et al. визначено асоціацію маркера G-308>A з розвитком гострого інфаркту міокарда. Отримані результати свідчать про істотний зв'язок між поліморфізмом G-308>A гена ФНП- α і виникненням STEMI [15].

Інтерлейкін-10 – це протизапальний цитокін, тому зниження його синтезу призводить до більш вираженої запальної відповіді. За результатами метааналізу L. Chao et al. дійшли висновку, що генотип AA поліморфізму G-1082>A гена IL-10 пов'язаний із більш високим ризиком розвитку атеросклерозу і носії цього генотипу більш схильні до розвитку ішемічної хвороби серця [16].

Однак у літературі існують неоднозначні висновки про асоціацію поліморфізму G-1082>A гена IL-10 із ССЗ. Суперечливість результатів досліджень може бути наслідком етнічної відмінності популяцій [17, 18].

Таким чином, є певні відмінності в частоті зустрічальності поліморфних варіантів вивчених генів у хворих зі STEMI, що диктує необхідність уточнення їхньої прогностичної значущості щодо перебігу і наслідків гострого інфаркту міокарда. Подальше вивчення впливу даних генотипів на перебіг STEMI дозволить виділити групу високого ризику повторних судинних катастроф і розробити методи їхньої профілактики.

Висновки

1. У хворих зі STEMI визначається збільшення частки гомозигот (GG) і зменшення – гетерозигот (GA) генотипів поліморфізму G-3014>A гена С-реактивного білка відносно їхніх часток за розподілом Харді–Вайнберга.

2. Поліморфізм G-308>A гена фактора некрозу пухлин- α у хворих зі STEMI мав достовірну розбіжність з рівновагою Харді–Вайнберга, при цьому визначалось збільшення частки гомозигот (GG) і зменшення – гетерозигот (GA) та гомозигот (AA).

3. Розподіл поліморфізму G-1082>A гена інтерлейкіну-10 характеризувався збільшенням частки гомозигот (GG) і зменшенням – гетерозигот (GA) у хворих зі STEMI у порівнянні з їхніми частками за розподілом Харді–Вайнберга.

Перспективи подальших досліджень

Значення поліморфізмів генів цитокінів у розвитку й перебігу гострого інфаркту міокарда залишається маловивченим, хоча і становить певний інтерес. Генотипові характеристики генів, що здатні впливати на перебіг гострого інфаркту міокарда, мають важливе значення, оскільки вони можуть бути інструментом для майбутніх досліджень у галузі використання генетичних маркерів у стратифікації ризику ускладнень цього захворювання. Потрібні подальші дослідження, у яких би було визначено значення поліморфізму генів цитокінів для хворих із гострим інфарктом міокарда. Запальний генетичний профіль разом із класичними серцево-судинними факторами ризику може в подальшому бути корисним для визначення індивідуального ризику несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда. Кінцевою метою подальших досліджень повинна бути індивідуалізація лікувальних програм для поліпшення прогнозу і зниження показників летальності у хворих даної категорії.

Список літератури

1. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842,897 Europeans / O. A. Alabas, T. Jernberg, M. Pujades-Rodriguez [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2020. – Vol. 116 (1). – P. 149–157.
2. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему / Д. Д. Дячук, Г. З. Мороз, І. М. Гідзинська, Т. С. Ласиця // *Укр. кардіол. журн.* – 2018. – № 1. – С. 91–101.
3. *Reed G. W. Acute myocardial infarction / G. W. Reed, J. E. Rossi, C. P. Cannon // The Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10065). – P. 197–210.
4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177.
5. Cardiovascular risk profile of patients hospitalized for myocardial infarction is underestimated by traditional risk factors and is better estimated by a genetic analysis based upon single nucleotide polymorphisms: a retrospective study / R. Rolla, A. Lupi, G. Bauce [et al.] // *Journal of Clinical Cardiology and Diagnostics*. – 2018. – Vol. 1, issue 1. – P. 1–8.
6. Effect of IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction / S. Wang, Y. X. Dai, L. L. Chen [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 12016–12021.
7. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism / I. Subirana, M. Fito, O. Diaz [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1–7.
8. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда / А. А. Подольская, Е. В. Майкова, Л. М. Шарафетдинова, О. А. Кравцова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2014. – № 7 (2). – С. 147–150.
9. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33 (20). – P. 2551–2567.
10. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, issue 3. – P. 237–269.
11. Pro-inflammatory genetic profile and familiarity of acute myocardial infarction / M. Ianni, S. Callegari, A. Rizzo [et al.] // *Immunity & Ageing*. – 2012. – Vol. 9 (1). – Article number 14.
12. *Biswas S. Synergistic effect of anti- and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction / S. Biswas, P. K. Ghoshal, N. Mandal // Gene*. – 2014. – Vol. 544 (2). – P. 145–151.
13. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A/C, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / К. А. Благодатских, А. Г. Никитин, А. А. Пушков [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2011. – № 10 (4). – С. 3–9.
14. *Szabo G. V. Tumor necrosis-factor- α 308 GA polymorphism in atherosclerotic patients / G. V. Szabo, G. Acsady // Pathology & Oncology Research*. – 2011. – Vol. 17 (4). – P. 853–857.
15. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers / R. Antonicelli, F. Olivieri, L. Cavallone [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2005. – Vol. 16 (8). – P. 489–493.
16. *Chao L. A meta-analysis of interleukin-10-1082 promoter genetic polymorphism associated with atherosclerotic risk / L. Chao, H. Lei, J. Fei // Neurology India*. – 2014. – Vol. 62 (2). – P. 130–136.
17. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting / W. Koch, K. Tiroch, N. von Beckerath [et al.] // *Cytokine*. – 2003. – Vol. 24 (4). – P. 161–171.
18. Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention / P. S. Monraats, F. A. Kurreeman, D. Pons [et al.] // *Genes & Immunity*. – 2007. – Vol. 8 (1). – P. 44–50.

References

1. Alabas O.A., Jernberg T., Pujades-Rodriguez M., Rutherford M.J., West R.M., Hall M. et al. (2020). Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842, 897 Europeans. *Cardiovascular research*, vol. 116 (1), pp. 149–157.
2. Diachuk D.D., Moroz H.Z., Hidzynska I.M., Lasytsia T.S. (2018). Poshyrenist faktoriv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan v Ukraini: suchasnyi pohliad na problemu [Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in Ukraine: a modern view of the problem]. *Український кардіологічний журнал – Ukrainian Journal of Cardiology*, № 1, pp. 91–101 [in Ukrainian].
3. Reed G.W., Rossi J.E., Cannon C.P. (2017). Acute myocardial infarction. *The Lancet*, vol. 389 (10065), pp. 197–210.
4. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, vol. 39 (2), pp. 119–177.
5. Rolla R., Lupi A., Bauce G., Appiani A., Portalupi M.R., Pergolini P. et al. (2018). Cardiovascular risk profile of patients hospitalized for myocardial infarction is underestimated by traditional risk factors and is better estimated by a genetic analysis based upon single nucleotide polymorphisms: A retrospective study. *Journal of Clinical Cardiology and Diagnostics*, vol. 1, issue 1, pp. 1–8.
6. Wang S., Dai Y.X., Chen L.L., Jiang T., Zheng M.Q., Li C.G. et al. (2015). Effect of IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genet. Mol. Res.*, vol. 14 (4), pp. 12016–12021.
7. Subirana I., Fito M., Diaz O., Vila J., Frances A., Delpon E. et al. (2018). Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Scientific reports*, vol. 8 (1), pp. 1–7.
8. Podolskaia A.A., Maikova Ye.V., Sharafetdinova L.M., Kravtsova O.A. (2014). Polimorfizm henov provospalitelnykh tsitokinov v assotsiatsii s riskom razvitiia ostroho infarkta miokarda [Genes polymorphism for proinflammatory cytokines in association with the risk of acute myocardial infarction]. *Вестник современной клинической медицины – Bulletin of Modern Clinical Medicine*, № 7 (2), pp. 147–150 [in Russian].
9. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. et al. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, vol. 33 (20), pp. 2551–2567.
10. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, vol. 40, issue 3, pp. 237–269.
11. Ianni M., Callegari S., Rizzo A., Pastori P., Moruzzi P., Corradi D. et al. (2012). Pro-inflammatory genetic profile and familiarity of acute myocardial infarction. *Immunity & Ageing*, vol. 9 (1), article number 14.
12. Biswas S., Ghoshal P.K., Mandal N. (2014). Synergistic effect of anti- and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*, vol. 544 (2), 145–151.
13. Blahodatskikh K.A., Nikitin A.H., Pushkov A.A., Blahodatskikh Ye.H., Osmolovskaia V.S., Aseicheva O.Yu. et al. (2011). Polimorfnyie markery G2667C, G3014A, C3872T, A5237G hena CRP i heticheskaia predispozitsiia k neblahopriiatnomu techeniiu ishemicheskoi bolezni serdtsa u bolnykh, pereneshykh obostreniie ishemicheskoi bolezni serdtsa [Polymorphic markers G2667C, G3014A, C3872T, A5237G of the CRP gene and genetic predisposition to an unfavorable course of coronary heart disease in patients with exacerbation of coronary heart disease]. *Meditsinskaiia hetetika – Medical Genetics*, vol. 10 (4), 3–9 [in Russian].
14. Szabo G.V., Acsady G. (2011). Tumor necrosis-factor- α 308 GA polymorphism in atherosclerotic patients. *Pathology & Oncology Research*, vol. 17 (4), pp. 853–857.
15. Antonicelli R., Olivieri F., Cavallone L., Spazzafumo L., Bonafe M., Marchegiani F. et al. (2005). Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. *Coronary Artery Disease*, vol. 16 (8), pp. 489–493.

16. Chao L., Lei H., Fei J. (2014). A meta-analysis of interleukin-10-1082 promoter genetic polymorphism associated with atherosclerotic risk. *Neurology India*, vol. 62 (2), pp. 130–136.
17. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., Schomig A., Kastrati A. (2003). Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. *Цитокіне*, vol. 24 (4), pp. 161–171.
18. Monraats P.S., Kurreeman F.A., Pons D., Sewgobind V.D., de Vries F.R., Zwinderman A.H. et al. (2007). Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Genes & Immunity*, vol. 8 (1), pp. 44–50.

Е.В. Сидь, А.В. Соловьёв

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ СО STEMI

Определяли особенности распределения генотипов полиморфизмов генов маркеров системного воспалительного ответа у больных со STEMI. Критериями включения в исследование были: мужской и женский пол, возраст от 46 до 75 лет; для женщин постменопаузальный период более 1 года; наличие STEMI в первые двенадцать часов от начала заболевания; информированное согласие пациента на участие в исследовании. ДНК выделяли из лейкоцитов из цельной крови с использованием набора «ДНК-экспресс-кровь» (Литех). В процессе выделения ДНК придерживались рекомендаций, приведенных в инструкции к набору. Определяли SNP полиморфизмов генов С-реактивного белка G-3014>A, фактора некроза опухолей- α G-308>A и интерлейкина-10 G-1082>A методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Australia). Использовали структуру праймеров из стандартных наборов «SNP-экспресс-РВ» (Литех). Установлено, что у больных со STEMI увеличилась доля гомозигот (GG) и уменьшилась – гетерозигот (GA) генотипов полиморфизма G-3014>A гена С-реактивного белка по сравнению с такими при распределении Харди–Вайнберга. Полиморфизм G-308>A гена фактора некроза опухолей- α у больных со STEMI имел достоверное расхождение с равновесием Харди–Вайнберга, при этом определялось увеличение доли гомозигот (GG) и уменьшение – гетерозигот (GA) и гомозигот (AA). Распределение полиморфизма G-1082>A гена интерлейкина-10 характеризовалось увеличением доли гомозигот (GG) и уменьшением – гетерозигот (GA) у больных со STEMI по сравнению с их долями при распределении Харди–Вайнберга.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, полиморфизм генов маркеров, системное воспаление.

Е. V. Sid', O. V. Soloviov

DISTRIBUTION OF GENOTYPES POLYMORPHISMS OF GENES MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AMONG PATIENTS WITH STEMI

One of the important problems of modern medicine is the continuous increase of cardiovascular disease. An urgent problem at the present stage is the treatment of patients with acute forms of coronary heart disease, since vascular accidents are the leading causative factors of mortality from cardiovascular disease. Recently, an increasing number of studies have determined the role of genetic markers for predicting the adverse course of various cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction. The distribution of genes markers of systemic inflammatory responses was determined in patients with STEMI. There are criteria for inclusion in the study: male and female patients from 46 to 75 years old; for postmenopausal women, more than 1 year; the presence of STEMI in the first 12 hours of the onset of the disease; informed consent of the patient to participate in the study. DNA was isolated from leukocytes from whole blood using the Express DNA Blood Kit (Litech). In the process of DNA extraction, the recommendations given in the kit instructions were followed. SNP polymorphisms of C-reactive protein genes were determined G-3014>A, tumor necrosis factor- α G-308>A, interleukin-10 G-1082>A by real-time polymerase chain reaction using a Rotor-Gene 6000 thermocycler (Corbett Research, Australia). The structure of the primers from the standard SNP-express-PB sets (Litech) was used. It was determined, that in patients with STEMI, an increase in the proportion of homozygotes (GG) and a decrease in heterozygotes (GA) of the genotypes of the G-3014>A polymorphism of the C-reactive protein gene are determined in comparison with the Hardy–Weinberg distribution. Polymorphism G-308>A of the tumor necrosis factor- α gene among patients with STEMI had a significant discrepancy with Hardy–Weinberg equilibrium, with an increase in the proportion of homozygotes (GG) and a decrease in heterozygotes (GA) and homozygotes

(AA). The distribution of G-1082>A polymorphism of the interleukin-10 gene was characterized by an increase in the proportion of homozygotes (GG) and a decrease in heterozygotes (GA) in patients with STEMI compared to the Hardy–Weinberg distribution.

Keywords: coronary heart disease, acute myocardial infarction, marker gene polymorphism, systemic inflammation.

Надійшла 22.11.19

Відомості про авторів

Сідь Євген Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів ДЗ МОЗ України «Запорізька медична академія післядипломної освіти».

Адреса: 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, ДЗ МОЗ України «Запорізька медична академія післядипломної освіти».

Тел.: +38(068)446-98-52.

E-mail: sidzenek@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9198-9640>.

Scopus Author ID: 57201493232.

Соловійов Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ МОЗ України «Запорізька медична академія післядипломної освіти».

Адреса: 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, ДЗ МОЗ України «Запорізька медична академія післядипломної освіти».

Тел.: +38(096)938-90-11.

E-mail: soloviov.ov@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2916-6106>.