

протез / Кузнецова Т. Ф., Штурмінський В. Г., Рябошапка О. А., Володарчик С. В., Татаріна О. В.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u2009 05751; заявл. 05.06.2009; опубл. 25.11.2009, Бюл. № 22. – 3 с.

10. Пат. 43998 Україна, МПК (2009) А61С 13/00 Знімний частковий протез / Кузнецова Т. Ф., Рябошапка О. А., Штурмінський В. Г., Владарчик С. Б.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u200904277; заявл. 30.04.2006; опубл. 10.09.09. – Бюл. № 12. – 3 с.

11. Функциональная диагностика в ортопедической стоматологии / А. В. Цимбалистов, И. В. Войтецкая, Е. С. Михайлова, Р. А. Садиков // Медицинский бизнес. – 2001. – № 4 (82). – С. 34–39.

12. Иванов В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.

#### REFERENCES

1. Leontiev V.K., Shestakov V.T., Voronin V.F. *Otsenka osnovnykh napravleniy razvitiya stomatologii* [Evaluation of the main directions of development of dentistry]. Moscow, Meditsinskaia kniga, 2007: 280.

2. Muscat Y, Farrugia C, Camilleri L, Arias-Moliz M.T., Valdramidis V., Camilleri J. Investigation of Acrylic Resin Disinfection Using Chemicals and Ultrasound. *J. Prosthodont.* 2016; May 31 doi:10.1111/jopr.12511.

3. Dubova L.V., Volozhin I.A., Babakhin A.A. Biocompatibility of dental materials — safety assessment according to ability histamine liberation. *Stomatologia* 2006; 2: 8.

4. Zhizhikin O.I. Tereshina T.P., Romanova Yu. G. Method for evaluation of allergic reactions in the mouth on acrylic plastics. *Vestnik stomatologii* 2010; 2; 13-5.

5. Tregubov I.D., Mikhailenko L.V., Boldyreva R.I., Maglakelidze V.V., Tregubov S.I. *Ispol'zovanie termoplastov v ortopedicheskoy stomatologii* [The use of thermoplastics in prosthetic dentistry]. Moscow. *Meditsinskaia presa*, 2007: 140.

7. Grigoryan A.S., Kaplan M.Z., Tigranian H.R., Antipova Z.P. Biologically neutral thermoplastic materials. *Klinicheskaya stomatologia* 2006; 3; 70-5.

8. Lebedenko I.Yu., Serebrov D.V., Kovalenko O.I. The use of thermoplastics in the clinic of prosthodontics. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*, 2008; 3; 58-60.

9. Kuznyetsova T.F., Shuturminskyy V.G., Ryaboshapko O.A., Volodarchyk S.V., Tatarina O.V. Patent of Ukraine 45758, MPK (2009) A61C 13/00 Combined dentures. The applicant and patentee Odessa State Medical university — № u2009 05751; 05.06.2009; pub. 25.11.2009, Bull. № 22; 3.

10. Kuznetsova T.F., Riaboshapko A.A., Shuturminskiy V.G., Vladarchik S.B. Patent of Ukraine 43998, MPK (2009) A 61C 13/00. Removable partial denture. The applicant and patentee Odessa state medical university. u200904277; 30.04.2006; pub. 10.09.09.; Bull. 12; 3.

11. Tsimbalistov A.V., Voitetskaya I.V., Mukhailova Ye.S., Sadikov R.A. Functional diagnosis in orthopedic stomatology. *Meditsinskiy biznes* 2001; 4 (82): 34-39.

12. Ivanov V.S. *Zabolevaniya parodonty* [Periodontal diseases]. 3-rd ed. revised and added. Moscow, Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 1998, 296 p.

Поступила 7.07.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

УДК 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17

Н. В. Чумаченко

## ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *GNβ3:825*, *NOS3:786* ТА *NOS3:894* У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17

Н. В. Чумаченко

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *GNβ3:825*, *NOS3:786* И *NOS3:894* У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКОЙ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 150 пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (МС) с целью оценки прогностической значимости полиморфизма генов *GNβ3:825*, *NOS3:786* и *NOS3:894* в возникновении острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST (ОКС без



ST) на фоні МС і дальнішого серцево-судинного прогноза після чрескожного коронарного втручання (ЧКВ). Отримані результати, свідчать про більшу поширеність ОКС без ST на фоні МС у пацієнтів з поліморфізмом T/T і C/T гена *GNβ3:825* і поліморфізмом C/C гена *NOS3:786*. G-гомозиготний поліморфізм *NOS:894* може розглядатися як достовірно протективний фактор по відношенню до виникнення ОКС без ST при МС. У пацієнтів з T/T-поліморфізмом гена *GNβ3:825* достовірно частіше після ЧКВ по відношенню до ОКС без ST на фоні МС мала місце «кумулятивна точка нежелателних подій» (кардіоваскулярна смерть, повторний випадок ГКС, повторна реваскуляризація, рестеноз/ретромбоз стента, госпіталізація по приводу декомпенсації серцевої недостаточності).

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром без ST, метаболічний синдром, генотипування.

UDC 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17

N. V. Chumachenko

**EVALUATION OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF *GNβ3:825*, *NOS3:786* AND *NOS3:894* POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

**Objective:** to evaluate the prognostic significance of *GNβ3:825*, *NOS3:786* and *NOS3:894* polymorphisms for acquisition of acute coronary syndrome in patients without persistent ST-segment elevation (ACS without ST) with a potential metabolic syndrome (MS) and subsequent cardiovascular prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Materials and methods.** We examined the polymorphism C825T gene  $\beta 3$ -subunit of G protein, T786S *NOS3* gene and G894T *NOS3* gene in 99 patients of the main group with MS, who was admitted for the purpose of PCI for ACS without ST, and 51 people of the control group (with MS, but without coronary artery disease (by PCI)). The groups were comparable in age and sex.

**Results.** The distribution of genotypes for all selected genes in both groups meet Hardy-Weinberg equilibrium. Among the patients observed with MS from Odessa and Odessa region, ACS without ST has greater prevalence in patients with T/T ( $\varphi=0.156$ ,  $p<0.05$ ,  $\chi^2=2.62$ ) and C/T ( $\varphi=0.156$ ,  $p<0.05$ ,  $\chi^2=3.650$ ) polymorphism *GNβ3:825* and C/C polymorphism *NOS3:786* ( $\varphi=0.216$ ,  $p<0.05$ ,  $\chi^2=7.312$ ). Instead, G/G polymorphism *NOS:894* can be regarded as a reliable ( $\varphi=0.26$ ,  $p<0.01$ ,  $\chi^2=10.3$ ) protective factor on the occurrence of ACS without ST with MS.

Patients with MS and T/T polymorphism *GNβ3:825* significantly ( $\varphi=0.249$ ,  $p<0.05$ ,  $\chi^2=4.306$ ) more after PCI (surveillance period (14.76±0.20) months (11–19 months)) for ACS without ST have had a “cumulative point of adverse events” (cardiovascular death, recurrent cases of ACS, revascularization, restenosis/rethrombosis of stent, hospitalization for congestive heart failure).

**Conclusions:** T/T and C/T polymorphism gene *GNβ3:825* and C/C gene polymorphism *NOS3:786* requires personalized approach as for the timing and aggression of the primary prevention, correction of modifying factors and drug therapy. T/T polymorphism *GNβ3:825* in patients with MS after PCI for ACS without ST needs more attentive tactics from medical staff in stage of inpatient and outpatient treatment.

**Key words:** acute coronary syndrome without ST, metabolic syndrome, genotyping.

## Вступ

За останні десять років зроблені важливі кроки у веденні пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST (ГКС без ST), які охоплюють встановлення діагнозу, невідкладну допомогу, вторинну профілактику. Однак незважаючи на обнадійливі дані, не завжди вдається отримати ефективні відстрочені результати.

На заваді цьому стають коморбідні стани. На думку експертів [10], метаболічний синдром (МС) розглядається як «пандемія» XXI ст., який щоро-

ку поширюється в усьому світі у зв'язку з надмірною масою тіла / ожирінням та малорухомим способом життя. За даними ВООЗ, у 2012 р. в Україні ожиріння реєструвалося у 15 500 чоловіків і 23 600 жінок на 100 000 населення віком після 20 років, а підвищення глюкози натще — у 10 200 на 100 000 населення понад 25 років [19].

При трирічному спостереженні розраховане підвищення ризику серцево-судинної смерті та реінфарктів у хворих, що перенесли ГКС без ST за наявності МС, порівняно з пацієнтами без МС на момент госпіталізації (15 % проти 3,4 %,  $p=0,001$ , та 22,2 % проти 8,3 %,  $p=0,001$  відповідно) [13].

Немає одностайних статистичних даних щодо відсотка пацієнтів з ГКС без ST при МС в Україні, але, беручи до уваги дані світових експертів, незаперечним є факт необхідності ретельного довготривалого спостереження за цією категорією хворих, пошуку факторів ранньої специфічної діагностики ускладнень і можливих персоналізованих підходів ведення вже при первинному контакті з пацієнтом під час судинної катастрофи.

Індивідуалізація універсальних механізмів захисту та само-



ушкодження визначається переважно генетичними варіаціями. У цьому сенсі розглядаються гени-кандидати, поліморфні алелі яких за несприятливих умов ведуть до розвитку патологічних станів і захворювань. Натомість, активна модифікація факторів ризику може протистояти небажаним генетичним передвісникам [4].

Як молекулярно-генетичні фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) на фоні МС розглядаються алельні варіанти генів-кандидатів різних груп: гени, які кодують ендотеліальні фактори і регулюють судинний тонус (гени ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), ендотеліну-1, ангіотензин-перетворювального ферменту тощо), гени, що беруть участь у метаболізмі та транспорті ліпідів (гени зворотного транспортера холестерину, ліпопротеїнази та ін.), гени, які кодують елементи системи антиоксидантного захисту (гени параоксонази-1, супероксиддисмутази тощо), гени, що беруть участь у регуляції процесів метаболізму (гени  $\beta$ 3-субодиниці G білка (*GN $\beta$ 3:825*), метилентетрагідрофолатредуктази та ін.) [1; 4; 7; 18]. На жаль, в українській популяції дані щодо розповсюдження поліморфізму зазначених генів-кандидатів не проаналізовані повною мірою.

Важливе значення в даному напрямі надається поліморфізму гена ендотеліальної функції — eNOS. Ген, який кодує eNOS, знаходиться у хромосомі 7q-35-36 та складається із 26 екзонів та 25 інтронів [18].

У літературі описано поліморфізм гена eNOS у 14 місцях, 8 з яких вивчалися як можливі фактори ризику серцево-судинних захворювань, а найбільш вивченими є поліморфізми T-786C у промоторі, G-894T

в екзоні та 4b/a інтрона гена eNOS [1; 18]. Низку метааналізів присвячено асоціації поліморфізму eNOS та ІХС, артеріальній гіпертензії (АГ), порушенням мозкового кровообігу тощо [4; 18].

Ген  $\beta$ 3-субодиниця G білка (*GN $\beta$ 3*) локалізований на 12p-13 хромосомі. Поліморфізм C825T гена *GN $\beta$ 3* в 10-му екзоні призводить до альтернативного сплайсингу і синтезу вкороченого на 41 амінокислоту варіанта  $\beta$ 3-субодиниці G білка. Даний варіант має підвищену біологічну активність і підсилює здатність утворених G білків до сигнальної трансдукції [7; 8].

Досі проведено чимало досліджень, у яких показана асоціація алеля T поліморфізму C825T гена *GN $\beta$ 3* з розвитком АГ, особливо за рахунок систолічного її компонента та її ускладнень. У канадській популяції TT-генотипу поліморфізму C825T відводиться роль незалежного чинника гіпертрофії лівого шлуночка незалежно від показників артеріального тиску (АТ) [7; 8; 15].

Поліморфізм C825T також призводить до формування особливостей у перебігу патогенезу ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), атеросклерозу коронарних і сонних артерій, цереброваскулярних захворювань та ІХС [8; 11; 14].

Для практичної діяльності лікаря стає важливою доступність діагностичних методів, а для пацієнта — співвідношення доцільності дослідження та його вартості. Серед низки доступних варіантів генотипування у групі пацієнтів, які перенесли ГКС без ST на фоні МС, становить інтерес вивчення всіх вищезазначених ланок патогенезу та генетичних детермінант, залучених до їхнього формування. Відповідає зазначеним критеріям і викликає пиль-

ну увагу у повсякденній кардіологічній практиці поліморфізм генів *GN $\beta$ 3:825*, *NOS3:786* та *NOS:894*, який не є вивченим серед зазначеної категорії пацієнтів в українській популяції.

Представлені результати є частиною НДР «Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику», № держреєстрації 0115U006646; термін виконання — 01.2016 р.—12.2020 р.

**Мета** дослідження — оцінити прогностичну значущість поліморфізму генів *GN $\beta$ 3:825*, *NOS3:786* та *NOS3:894* щодо виникнення ГКС без ST на фоні МС та подальшого серцево-судинного прогнозу після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі Багатопрофільного медичного центру «Університетська клініка № 1» ОНМедУ та відділення інтервенційної кардіології лікувально-діагностичного центру ТОВ «Свята Катерина — Одеса» у 2013–2016 рр.

Було обстежено 150 пацієнтів з ІХС та МС, із них 99 пацієнтів основної групи (М : Ж = 69 : 30) у віці (64,1 $\pm$ 12,4) року, які відповідали наступним критеріям включення та виключення.

Критерії включення:

— вік 40–75 років;

— ЧКВ з імплантацією drug-eluting stents (DES) з приводу ГКС без ST;

— фракція викиду лівого шлуночка (за Simpson) на момент включення за даними ехокардіоскопії  $\geq$  40 %;

— наявність МС;

— за наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу — задоку-



ментована регулярна пероральна гіпоглікемічна терапія понад 6 міс.

Критерії виключення:

— резистентна АГ з рівнем систолічного АТ більше 180 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ більше 110 мм рт. ст. у стані спокою;

— швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;

— ЦД 1 типу, інсулінозалежна форма ЦД 2 типу;

— вагітність або відмова від дотримання методів ефективної контрацепції;

— активний міокардит, ендокардит або перикардит;

— відмова від нагляду лікаря або участі в програмі дослідження;

— тяжке соматичне або психічне захворювання, при якому очікувана тривалість життя становить менше 2 років;

— кардіоверсія на догоспітальному та госпітальному етапах;

— пацієнти з атріовентрикулярними блокадами 2-го та 3-го ступеня без імплантованих штучних водіїв ритму;

— серцева недостатність IV функціонального класу за NYHA.

До контрольної групи увійшов 51 пацієнт з МС за анамнестичними, антропометричними та лабораторними критеріями й ІХС за результатами коронарорентрокулографії (КВГ), але без даних анамнезу щодо гострого інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. Досліджувані групи були порівнювані за віком і статтю.

Діагноз ГКС без СТ встановлювали згідно з рекомендаціями Української та Європейської спілок кардіологів [5; 20]. Наявність критеріїв МС оцінювали згідно з рекомендаціями National Cholesterol Education

Program — Adult Treatment Panel III 2001 р., модифікованими у 2005 р. [2]. Діагноз МС встановлювали за наявності понад трьох критеріїв.

Проведене генотипічне обстеження пацієнтів, а саме визначення поліморфізму С825Т гена  $\beta 3$ -субодиниці G білка; Т786С гена *NOS3* та G894Т гена *NOS3*. Алелі поліморфних ділянок визначали шляхом виділення геномної ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Росія). Після рестрикції фрагменти ДНК піддавали електрофоретичному розділенню при 30 мА (150 В) у 12 % поліакриламідному гелі.

Дослідження пацієнтів проведено відповідно до директив Комітету з питань етики МОЗ України та локальної етичної комісії, рекомендацій «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice). До виконання процедури рандомізації всі учасники дослідження підписали інформовану згоду. Автором ужиті усі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка представлених даних проводилася за допомогою програмної системи Statistica (версія 7.0) з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, з урахуванням методів виявлення відмінностей для якісних ( $\chi^2$ ; точний критерій Фішера ( $\phi$ )) та кількісних ( $t$ ) змінних. Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ . Правильність розподілу частот генотипів у групах визначалася відповідністю рівновазі Харді — Вайнберга

$$p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1.$$

Отримані дані відповідали рівновазі Харді — Вайнберга при  $p > 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл генотипів у основній і контрольній групах за поліморфізмом гена *GN $\beta$ 3:825* відповідає рівновазі Харді — Вайнберга ( $\chi^2=3,39$ ;  $p=0,065$  та  $\chi^2=2,18$ ;  $p=0,14$ ) для основної та контрольної груп відповідно. У зв'язку з невеликою кількістю хворих у підгрупах було оцінено достовірність частоти зустрічальності пацієнтів з рідкими в українській популяції варіантами поліморфізму гена *GN $\beta$ 3:825* (С/Т + Т/Т). Отримана достовірною різниця між даними основної та контрольної груп:  $\phi=0,216$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=7,312$ . Таким чином, серед пацієнтів з ГКС без СТ при МС характерною є більша, порівняно з контрольною групою, частота зустрічальності гетерозиготного варіанта С/Т та гомозиготного поліморфізму Т/Т гена *GN $\beta$ 3:825* (табл. 1).

За даними літератури, поліморфізм С825Т гена *GN $\beta$ 3* є незалежним чинником ризику інфаркту міокарда для білої раси порівняно з людьми того ж віку, статі та значеннями АТ [7; 8].

Однак подібні закономірності підтверджуються не всіма авторами. У великому популяційному дослідженні жителів Австрії при обстеженні хворих на атеросклероз коронарних артерій, підтвердженим КВГ, і осіб контрольної групи не було виявлено зв'язку поліморфізму С825Т гена *GN $\beta$ 3* з ризиком розвитку ІХС, АГ, ЦД і рівнем індексу маси тіла (ІМТ) [12]. Водночас алель Т гена *GN $\beta$ 3* виявився протективним щодо ризику розвитку ІХС у популяції жителів Тайваню [17].

Розподіл генотипів у основній та контрольній групах за поліморфізмом гена *NOS3:786*



відповідає рівновазі Харді — Вайнберга ( $\chi^2=0,53$ ;  $p=0,46$  та  $\chi^2=0,59$ ;  $p=0,43$ ) для основної та контрольної груп відповідно. Отримано достовірну різницю між частотою зустрічальності гомозиготного варіанта C/C поліморфізму гена *NOS3:786* у пацієнтів з ГКС без ST на фоні МС ( $\varphi=0,216$ ;  $p<0,05$ ;  $\chi^2=7,312$ ) (табл. 2).

Згідно з науковими даними, наявність алеля С у положенні 786 промотора гена *eNOS* призводить до зниження експресії гена, а недостатня кількість *eNOS*, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту (NO) і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [9]. В українській популяції Харківської області отримані аналогічні дані щодо пацієнтів з ІХС і ЦД в анамнезі (СС-генотип виявлявся достовірно частіше ( $p<0,05$ ), натомість, дані щодо мутантного алеля С недостатньо достовірні ( $p=0,08$ )) [6].

Розподіл генотипів у основній та контрольній групах гена *NOS3:894* відповідає рівновазі Харді — Вайнберга ( $\chi^2=1,506$ ;  $p=0,22$  та  $\chi^2=0,75$ ;  $p=0,39$ ) для основної та контрольної груп відповідно. Отримано достовірну різницю між частотою зустрічальності гетерозиготного та G-гомозиготного варіантів G894T гена *NOS3* у пацієнтів з ГКС без ST на фоні МС і в контрольній групі (табл. 3).

У нашому дослідженні при оцінці частоти зустрічальності алеля Т та сумарної кількості пацієнтів із G/T- та T/T-поліморфізмом гена *NOS3:894* розрахована достовірно ( $\varphi=0,34$ ;  $p<0,01$ ;  $\chi^2=17,45$ ) більша кількість хворих із зазначеним поліморфізмом в основній групі з ГКС без ST на фоні МС

Таблиця 1  
Розподіл частот генотипів поліморфізму C825T гена  $\beta 3$ -субодиниці G білка у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм <i>GN<math>\beta</math>3:825</i>		
	C/C	C/T	T/T
Основна, n=99	56 (56,6)	32 (32,3)	11 (11,1)
Контрольна, n=51	40 (78,4)	9 (17,7)	2 (3,9)
Оцінка достовірності показника між групами	$\varphi=0,216$ $p<0,001$ $\chi^2=7,312$	$\varphi=0,156$ $p<0,05$ $\chi^2=3,650$	$\varphi=0,156$ $p<0,05$ $\chi^2=2,621$

Таблиця 2  
Розподіл частот генотипів поліморфізму T786C гена *NOS3* у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм <i>NOS3:786</i>		
	T/T	T/C	C/C
Основна, n=99	37 (37,4)	43 (43,4)	19 (19,2)
Контрольна, n=51	25 (49,0)	23 (45,0)	3 (6,0)
Оцінка достовірності показника між групами	$\varphi=0,112$ $p>0,05$ $\chi^2=1,872$	$\varphi=0,038$ $p>0,05$ $\chi^2=0,016$	$\varphi=0,216$ $p<0,05$ $\chi^2=7,312$

Таблиця 3  
Розподіл частот генотипів поліморфізму G894T гена *NOS3* у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм <i>NOS3:894</i>		
	G/G	G/T	T/T
Основна, n=99	62 (62,6)	30 (30,3)	7 (7,1)
Контрольна, n=51	18 (35,2)	27 (52,9)	6 (11,9)
Оцінка достовірності показника між групами	$\varphi=0,26$ $p<0,01$ $\chi^2=10,3$	$\varphi=0,221$ $p<0,01$ $\chi^2=7,240$	$\varphi=0,079$ $p>0,05$ $\chi^2=0,900$

порівняно з контролем. Натомість, G-гомозиготний поліморфізм може розглядатися як протективний фактор з приводу виникнення ГКС без ST при МС ( $\varphi=0,26$ ;  $p<0,01$ ;  $\chi^2=10,3$ ).

В українській популяції Харківської області [3] серед пацієнтів з ІХС та ожирінням не отримано достовірної різниці між показниками ІР у хворих на ІХС залежно від поліморфізму G894T гена *NOS3*. Натомість, в японській популяції серед волонтерів віком (30,3 $\pm$ 4,2) ро-

ку отримано дані щодо достовірно більших показників ліпопротеїнів низької щільності, індексу ІР-НОМА, глікозильованого гемоглобіну та ІМТ серед пацієнтів з T/T-генотипом *NOS3:894* [16].

Таким чином, виявлена достовірна закономірність щодо генотипічних особливостей пацієнтів, які перенесли ГКС без ST на фоні МС у вигляді більшої частоти зустрічальності T/T та C/T поліморфізму гена *GN $\beta$ 3:825* і C/C-варіанта полі-



морфізму гена *NOS3:786* та імовірної протективної ваги G-поліморфізму гена *NOS3:894*. Однак немає одностайної думки щодо прогностичної значущості отриманих даних для оцінки серцево-судинної летальності, рестенозів, повторних випадків ГКС і ревазуляризації серед зазначених пацієнтів.

З метою оцінки прогностичної значущості однонуклеотидного поліморфізму C825T гена  $\beta$ 3-субодиниці G білка; T786C гена *NOS3* та G894T гена *NOS3* пацієнти основної групи (n=99) були досліджені залежно від наявності «кумулятивної точки небажаних подій» при про- та ретроспективному нагляді, який становив (14,76±0,20) міс. (від 11 до 19 міс. відповідно). «Кумулятивна точка небажаних подій» включала смерть із приводу кардіоваскулярних причин, повторний випадок ГКС, повторну ревазуляризацію, рестеноз/ретромбоз стента, госпіталізацію з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

Протягом зазначеного періоду було зареєстровано 10 випадків «кумулятивної точки небажаних подій» у 8 пацієнтів: 1 випадок серцево-судинної смерті, 4 випадки повторного ГКС, причому 1 випадок мав результатом серцево-судинну смерть та 1 — повторну ревазуляризацію, 4 випадки госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності. Випадків рестенозів і ретромбозів не зареєстровано. У зв'язку з малою вибіркою пацієнтів підсумкову оцінку генетичних детермінант «кумулятивної точки небажаних подій» розраховано за сумарними даними: гетерозигота + мутантна гомозигота за кожним геном (рис. 1).

Генетичний поліморфізм C/T + T/T гена *GNβ3:825* має достовірну прогностичну значущість щодо виникнення «кумулятивної точки небажаних подій» для пацієнтів, що перенесли ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС ( $\phi=0,270$ ;  $p<0,01$ ;  $\chi^2=7,671$ ), порівняно з C/C-поліморфізмом гена *GNβ3:825*. При цьому самостійний прогностичний внесок має саме T-гомозиготний генотип ( $\phi=0,249$ ;  $p<0,05$ ;  $\chi^2=4,306$ ). Дані щодо зв'язку гетерозиготного варіанта C/T є недостовірними.

Зв'язок поліморфізму T/C + C/C гена *NOS3:786* із виникненням «кумулятивної точки небажаних подій» є незначущим і недостовірним; не має достовірного прогностично значущого зв'язку ані C/C-, ані T/C-варіант поліморфізму гена *NOS3:786* при окремому розрахунку. Щодо гена *NOS3:894*, розрахований взаємозв'язок також є слабким і недостовірним.

Отже, лише зазначений «патологічний» T/T-варіант поліморфізму гена *GNβ3:825* може

розглядатися як прогностично несприятливий щодо виникнення «кумулятивної точки небажаних подій» для пацієнтів, які перенесли ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС.

## Висновки

В Одесі та Одеській області ГКС без ST на фоні МС має більшу поширеність у обстежених з поліморфізмом T/T- та C/T-варіантами гена *GNβ3:825* та C/C-варіантом поліморфізму гена *NOS3:786*. Отриманий результат потребує персоніфікованого підходу до термінів початку первинної профілактики та її агресивності у вигляді корекції модифікуючих факторів і медикаментозної терапії. G-гомозиготний поліморфізм гена *NOS3:894* може розглядатися як протективний фактор з приводу виникнення ГКС без ST при МС.

У пацієнтів з T/T-варіантами поліморфізму гена *GNβ3:825* достовірно частіше після ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС була наявна «кумулятивна точка небажаних подій» (кар-

Кількість випадків «кумулятивної точки небажаних подій»

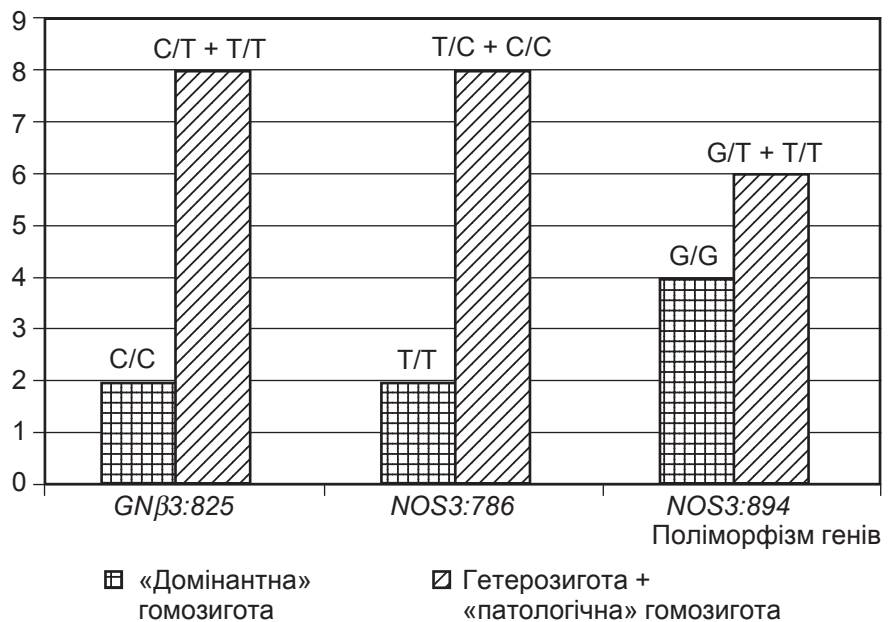


Рис. 1. Генетичні детермінанти «кумулятивної точки небажаних подій» у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому

діоаскулярна смерть, повторний випадок ГКС, повторна ре-васкуляризація, рестеноз/ре-тромбоз стента, госпіталізація з приводу декомпенсації серцевої недостатності). Отже, Т/Т-поліморфізм гена *GNβ3:825* потребує найбільш зваженої та поважної тактики медичного персоналу при стаціонарному й амбулаторному веденні зазначеної групи пацієнтів.

**Перспектива подальших досліджень.** Потребують подальшого вивчення прогностично-негативні генетичні детермінанти розвитку ГКС без ST на фоні MC і виникнення ускладнень у групах консервативного та інтервенційного ведення в більшій когорті пацієнтів. Становлять інтерес можливі фармакогенетичні мішені в кожній групі пацієнтів на стаціонарному й амбулаторному етапах лікування, а також модифікуючі фактори та фармакогенетичні стратегії, використовувані з метою первинної серцево-судинної профілактики у пацієнтів з Т/Т- та С/Т-поліморфізмом гена *GNβ3:825* і С/С-варіантом поліморфізму гена *NOS3:786*.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Асоціація* генетического поліморфізма гена ендотеліальної синтази оксида азота с сердечно-сосудистой патологией / А. А. Куба, Ю. М. Никонова, О. М. Феликсова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 3. – С. 19–20.
2. *Братусь В. В.* Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Братусь, Т. В. Талева, В. А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
3. *Кадикова О. І.* Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азота (*Glu298Asp*) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

/ О. І. Кадикова // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2015. – № 3 (68). – С. 51–54.

4. *Мойбенко А. А.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К.: Наукова думка, 2008. – 518 с.

5. *Рекомендації* Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST / гол. ред. В. О. Шумаков, наук. ред. О. М. Пархоменко; Український кардіологічний журнал. – 2013. – Дод. 2. – ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска”» НАМН України. – К.: Четверта хвиля, 2013. – 50 с.

6. *Яковлева Л. М.* Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангіотензин-перетворюючого ферменту та рецептора ангіотензину 2 типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу / Л. М. Яковлева // *Медичні перспективи*. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 45–52.

7. *Association* between polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects / H. Zheng, H. Xu, B. Cui [et al.] // *Biological research*. – 2013. – Vol. 46. – P. 265–273.

8. *Association* of *GNβ3* C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension / A. Nejatizadeh, R. Kumar, T. Stobdan [et al.] // *Genetics and molecular biology*. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 553–556.

9. *Association* of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozi [et al.] // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 157–162.

10. *Berwick Z. C.* Heart of the matter: coronary dysfunction in metabolic syndrome / Z. C. Berwick, G. M. Dick, J. D. Tunea // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – № 52 (4). – P. 848–856.

11. *Effects* of the C825T polymorphism of the *GNβ3* gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study / E. Casiglia, V. Tikhonoff, S. Caffi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – № 26 (2). – P. 238–243.

12. *G-protein beta3 subunit (GNβ3) gene polymorphisms and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study* / W. Renner, M. M. Hoffmann, G. Grünbacher [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 192, № 1. – P. 108–112.

13. *Metabolic syndrome and long-term cardiovascular outcomes in NSTEMI with unstable angina* / S. Kul, H. Uyarel, M. Gul // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – № 24 (2). – P. 176–182.

14. *The AGT and the GNB3 polymorphisms and insulin resistance in prehypertension* / C. Maniotis, K. Chantziara, P. Kokkoris [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 79–86.

15. *The C825T polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis* / L. Guo, L. L. Zhang, B. Zheng [et al.] // *Public Library of Science one*. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 65–86.

16. *The effects* of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels / A. Imamura, R. Takahashi, R. Murakami [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2008. – № 158. – P. 189–195.

17. *The -308G/A of Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  and 825C/T of Guanine Nucleotide Binding Protein 3 (GNβ3) are Associated with the Onset of Acute Myocardial Infarction and Obesity in Taiwan* / W. Chang, Y. Wang, C. Chen [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1846–1857.

18. *T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population* / Y. Han, W. Xu, W. Zhang [et al.] // *Pharmacology*. – 2010. – Vol. 85. – P. 211–216.

19. *World health statistics 2013* / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2014. – 170 p.

20. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation* / M. Roffi, C. Patrono, J. Collet, C. Mueller [et al.] // *Eur. Hear. J.* – 2016. – № 37 (3). – P. 267–315.



## REFERENCES

1. Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Feliksova O.M., Hromova A.V., Bebyakova N.A. Association of genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase with cardiovascular disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 3: 19-20. (in Russian).
2. Bratus' V.V., Talyeva T.V., Shumakov V.A. *Ozhirenie, insulinorezistentnost', metabolicheskiy sindrom: fundamental'nye i klinicheskie aspekty* [Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects]. Kiev, Chetverta khvylya, 2009. 416 p. (in Russian).
3. Kadykova I. O. Minor influence gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) the development and progression of obesity in patients with coronary heart disease. *Meditsina s'ogodni i zavtra* 2015; 3 (68): 51-54. (in Ukrainian).
4. Moybenko A.A., Dosenko V.E., Parhomenko A.N. *Endogennyye mekhanizmy kardioproteksii kak osnova patogeneticheskoy terapii zabolevaniy serdtsa* [Endogenous mechanisms of cardioprotection as basis of pathogenic therapy of heart diseases]. Kiev, Naukova dumka, 2008. 518 p. (in Russian).
5. Shumakov V.A., Parkhomenko O.M. Guidelines of Ukrainian Association of Cardiologists in treatment of the patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2013; addition 2. (The "National scientific center "Institute of cardiology named by Strazhesko M. D." NAMS Ukraine). Kiev, Chetverta khvylya, 2013. 50 p. (in Ukrainian).
6. Yakovlyeva L.M. Gene polymorphism of endothelial NO-synthase, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin 2 receptor type 1 in patients with coronary heart disease with diabetes type II. *Medichni perspektivi* 2015; 18 (4): 45-52. (in Ukrainian).
7. Huan Zheng, Huifeng Xu, Bin Cui, Nanzi Xie, Zhi Wang, Ming Luo. Association between polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects. *Biological research* 2013; 46: 265-273.
8. Neyatizadeh A., Kumar R., Stobdan T., Qadar Pasha M. Association of  $GN\beta 3$  C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension. *Genetics and molecular biology* 2011; 34, № 4: 553-556.
9. Salimi S., Naghavi A., Firoozi M., Zand H., Tavilani H., Nakhaee A., Mohebbi A. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology* 2012; 19 (3): 157-162.
10. Berwick Z.C., Dick G.M., Tunea J.D. Heart of the matter: coronary dysfunction in metabolic syndrome. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 848-856.
11. Casiglia E., Tikhonoff V., Caffi S., Martini B., Guidotti F., Bolzon M., Bascelli A., D'Este D., Mazza A., Pessina A. Effects of the C825T polymorphism of the  $GN\beta 3$  gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study. *J. Hypertens.* 2008; 26 (2): 238-243.
12. Renner W., Hoffmann M., Grünbacher G., Winkelmann B., Boehm B., Marz W. G-protein  $\beta 3$  subunit ( $GN\beta 3$ ) gene polymorphisms and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis* 2007; 192 (1): 108-112.
13. Kul S., Uyarel H., Gul M., Kucukdagly O., Bacaksiz A., Erdogan E., Ekmekci A. Metabolic syndrome and long-term cardiovascular outcomes in NSTEMI with unstable angina. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (2): 176-182.
14. Maniotis C., Chantziara K., Kokkoris P., Papadogiannis D., Andreou C., Tsioufis C., Vaiopoulos G. The AGT and the  $GN\beta 3$  polymorphisms and insulin resistance in prehypertension. *Hormones (Athens)* 2014; 13 (1): 79-86.
15. Guo L., L. Zhang L., Zheng B, Liu Y., Cao X., Pi Y., Li B., Li J. The C825T polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. *Public Library of Science one* 2013; 8 (6): 65-86.
16. Imamura A., Takahashi R., Murakami R., Kataoka H., Cheng X., Numaguchi Y., Murohara T., Okumura K. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 189-195.
17. Chang W., Wang Y., Chen C., Huang S., Tzeng N. The -308G/A of Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\beta$  and 825C/T of Guanidine Nucleotide Binding Protein 3 ( $GN\beta 3$ ) are Associated with the Onset of Acute Myocardial Infarction and Obesity in Taiwan. *International journal of molecular sciences* 2012; 13: 1846-1857.
18. Han Y., Xu W., Zhang W., Liu N., Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology* 2010; 85: 211-216.
19. World health statistics 2013. World Health Organization. Geneva, WHO, 2014. 170 p.
20. Roffi M., Patrono C., Collet J., Mueller C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267-315.

Надійшла 4.07.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко

