

Получена: 11 сентября 2016 / Принята: 21 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12-005.8+575

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ЛИЦ РУССКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Альфия О. Аймагамбетова^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Аркадий-Ави Котляр²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Мейрамгуль О. Токбулатова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра интернатуры по терапии, г. Семей, Казахстан.

² Клиника «Каплан», г. Реховот, Израиль.

³ Клиника «Интегративная медицина», г. Ришон Ли Цион, Израиль.

Аннотация

Цель: Данная статья рассматривает изучение частот аллельных вариантов и генотипов цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) у лиц русской национальности.

Материалы и методы: Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктового анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 41 (69,5%) мужчин и 18 (30,5%) женщин, русской национальности. Контролем служила группа из 75 практически здоровых лиц (доноры русской национальности). У всех исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Диагноз ИМпСТ устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все больные были разделены на 2 группы, где группу неосложненного течения ИМпСТ составили 34 (57,6%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 25 (42,4%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ.

Результаты: В работе показана, ассоциация гомозиготного генотипа минорного типа A/A в позиции G-308A промоторной области гена TNF α с осложненным течением ИМпСТ (OR=6,72, p<0,05). Выявлено, что гомозиготный генотип минорного типа C/C в позиции G-174C промоторной области гена IL-6 также ассоциировал с осложненным течением ИМпСТ (OR=3,25, p<0,05). Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма G-1082A гена IL-10 в зависимости от течения ИМпСТ. Таким образом, полиморфизмы генов цитокинов можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпСТ у больных русской национальности (Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан), после дополнительных исследований с существенным увеличением объема выборки

Ключевые слова: инфаркт миокарда, цитокины, полиморфизм генов цитокинов.

Summary

CYTOKINE GENE POLYMORPHISM WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN SUBJECTS OF RUSSIAN NATIONALITY

Alfiya O. Aimagambetova^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Lyudmila K. Karazhanova¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Arkady-Avi Kotlyar²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Meiramgul O. Tokbulatova¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Semey State Medical University, Department of therapy internship, Semey, Kazakhstan;
² Hospital «Kaplan», Rehovot, Israel;
³ Hospital «Integrative medicine», Rishon Le Zion, Israel

Objective: This article considers the study of the frequency of allelic variants and genotypes of cytokines (TNF- α , IL-10, IL-6) in patients of acute myocardial infarction with segment elevation ST (STEMI) in subjects of Russian nationality.

Materials and Methods: The polymorphism of cytokine genes was examined by restriction analysis of specific areas of the genome amplification products in 41 (69.5%) men and 18 (30.5%) women of Russian nationality. Control group was consisted of 75 healthy subjects (donors of Russian nationality). In all subjects were studied single nucleotide polymorphism SNP-gene promoter region TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). STEMI diagnosis was for accordance with the classification of the European Society of Cardiology (ESC). All patients were divided into 2 groups, where the group of uncomplicated STEMI amounted to 34 (57.6%) patients who did not have complications, both in hospital period and posthospital period. The second group was consisted of 25 (42.4%) patients with complicated course of STEMI.

Results: In this paper shows, the association of the homozygous genotype minor type A / A in the position of G-308A promoter region of the TNF α gene with complicated STEMI (OR = 6,72, $p < 0.05$). It was revealed that the minor type homozygous genotype C / C position of G-174C promoter region of the gene IL-6 is also associated with complicated STEMI (OR = 3,25, $p < 0.05$). According to our results, there were no significant differences in the frequency of alleles and genotypes of polymorphism G-1082A gene IL-10, depending on the course of STEMI. Thus, polymorphisms of cytokine genes could be considered as a possible genetic risk factor for morbidity in patients with STEMI of Russian nationality (East Kazakhstan region of the Republic of Kazakhstan), after further study, with a significant increase the size of sample.

Keywords: myocardial infarction, cytokines, gene polymorphisms of cytokine.

Түйіндеме

ҰЛТЫ ОРЫС НАУҚАСТАРЫНЫҢ МИОКАРД ИНФАРКТЫ КЕЗІНДЕГІ ЦИТОКИНДЕР ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМЫ

Альфия Ө. Аймағамбетова ^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Людмила Қ. Қаражанова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Аркадий-Ави Котляр ²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Мейрамгүл О. Тоқбулатова ¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Терапия бойынша интернатура кафедрасы, Семей қ., Қазақстан.

² «Каплан» клиникасы, Реховот қ., Израиль.

³ «Интегративная медицина» клиникасы, Ришон Ли Цион қ., Израиль.

Мақсаты: Ұлты орыс науқастарда ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты кезіндегі цитокиндердің (TNF- α , IL-10, IL-6) аллель түрінің және генотиптерінің жиілігін қарайтын мақала болып табылады

Құралдар мен әдістер: Орыс ұлтты 41 (69.5 %) ер адамдармен 18 (30.5 %) әйелдерде цитокиндер полиморфизмын, генінің спецификалық бөліктерінің амплификация өнімдерін, рестриктивті анализ әдісімен зерттедік. Бақылау тобын 75 дені сау адамдар (орыс ұлтты донорлар) құрады. Барлығында гендердің TNF-альфа(G-308A), IL-10(G-1082A), IL-6(G-174C) промоторлы аймақтарының бір нуклеотидты SNP-полиморфизмі зерттелді. ST сегментінің

көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты диагнозы Европалық кардиологтары қоғамының классификациясына сай қойылған. Барлық науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топты стационарда жатқан кезеңде және стационардан шыққаннан кейін асқынуы жоқ 34(57,6 %) науқас құрады - асқынған ағым, екінші топты жүрек қантамыр жүйесінің әр түрлі асқынқынулары бар 25 (42.4 %) науқас құрады - асқынбаған ағым.

Нәтижелері: Біздің жұмысымызда асқынған ағым тобында ($OR=6.72$, $p<0.05$) TNF- α генінің G-308A позициясында, гомозиготты генотиптің минорлы типтегі A/A ассоциациясы көрсетілген. Гомозиготалы генотиптің минорлы C/C түрінің IL-6 генінің G- 174C позициясы ($OR=3,25$ $p<0.05$) асқынған ағым тобымен ассоциацияланған. Ал ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктының ағымына байланысты аллелдер жиілігі мен IL-10 генінің G-01082A генотиптері арасында анық айырмашылықтар анықталмаған.

Қорытынды: Қосымша зерттеулерден кейін цитокин гендерінің полиморфизмі орыс ұлтты ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктымен науқастарының асқынған ағымын (Қазақстан Республикасы Шығыс - Қазақстан облысы) болжауға көмектесетін генетикалық қауіп факторы ретінде қарастыруға болады.

Кілтті сөздер: Миокард инфаркты, цитокиндер, цитокин гендерінің полиморфизмі.

Библиографическая ссылка:

Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 121-130.

Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of russian nationality. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 121-130.

Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Ұлты орыс науқастарының миокард инфаркты кезіндегі цитокиндер генінің полиморфизмы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 121-130

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [14]. Так ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17,5 млн. человек, что составляет около 30 % от всех случаев смерти в мире, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8% от всех случаев смерти [14]. Основной причиной смертности являются заболевания сердца, в частности ИБС, основное проявление которой – инфаркт миокарда (ИМ) [11,12,8].

Один из подходов к профилактике ИМ и его осложнений – изучение генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов позволили выявить ряд полиморфизмов, предрасполагающих к развитию острых

коронарных событий [4]. Данные последних исследований указывают на важную роль цитокиновой сети в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса и ИБС. В то же время изучение значимости полиморфизма генов цитокинов в развитии ИМ ограничено немногочисленными работами. Между тем, комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами риска может значительно повысить их прогностическую ценность в развитии и течении ИМ.

Среди цитокинов основное значение придается интерлейкинам с провоспалительной активностью – интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Нарушение метаболизма TNF- α , играет определенную роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений [10,13]. TNF- α , один из основных цитокинов воспаления, продуцируется макрофагами миокарда, миоцитами сердца и лимфоцитами и обладает значительной биологической активностью [9].

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и в интронах и, что особенно важно, в промоторных регуляторных зонах структуры гена. Учитывая, повышение ИЛ-6, ФНО α у больных перенесших ИМнСТ, свидетельствующие о высокой вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [1], для исследования выбраны 3 гена-кандидата. Которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС и ИМ: гены провоспалительных цитокинов ИЛ-6, TNF- α и противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10). На основании этих данных был выбран полиморфный маркер (G-1082A) гена IL-10, который расположен в промоторе гена и, возможно, ассоциирован с уровнем синтеза интерлейкина [5] и полиморфный маркер (G-174C) гена IL-6. Несмотря на множество описанных возможных полиморфизмов гена TNF- α , лишь замена в позиции G -308A влияет на изменение транскрипции и продукции цитокина [6]. Наличие аллельного полиморфизма в промоторных участках генов интерлейкинов обеспечивает разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции, т.е. при формировании воспалительных клеточных реакций, в том числе и при остром инфаркте миокарда. В развитие этой концепции нами проведен анализ частоты встречаемости отдельных аллелей ряда генов интерлейкинов, расположенных именно в промоторных участках генов.

Цель работы – изучить частоты аллельных вариантов и генотипов цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) у лиц русской национальности.

Материалы и методы

Дизайн исследования – наблюдательное аналитическое кросс-секционное. Нами обследованы 59 больных ИМнСТ находящихся на лечении в кардиологическом отделении Медицинского Центра Государственного Медицинского Университета г.Семей. В исследование включены 41 (69,5%)

мужчин и 18 (30,5%) женщин, русской национальности, средний возраст пациентов составил 62,4 (37; 82) лет. Контрольную группу составили 75 практически здоровых лиц (доноры русской национальности), этнически и географически соответствующие исследуемой группе пациентов. Кроме того, учитывая, что внешние факторы значимы при развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контрольная группа была набрана из лиц проживающих в Восточно-Казахстанской области, сопоставимых по полу и возрасту. Диагноз ИМнСТ устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты в стационаре получали стандартную медикаментозную терапию. У всех больных исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Генотипирование промоторных участков цитокинов проводили на основании данных о нуклеотидной последовательности исследуемых генов из базы данных Gen Bank www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/ с использованием регистрационных номеров TNF- α G-308A (rs1800629), IL-10 G-1082A (rs1800896), IL-6 G-174C (rs1800795). Определение полиморфизмов генов IL-10, TNF- α , осуществляли методом ПЦР с флуоресцентной схемой детекции результата в режиме реального времени (real-time PCR), полиморфизмов гена IL-6, осуществляли методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата (с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех», Россия). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием стандартных методик. В исследование не включались пациенты с острыми воспалительными, иммунопатологическими, онкологическими заболеваниями, также хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией. Получено заключение этического комитета ГМУ г.Семей от 13.11.2013г. Протокол №2. У всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В течении последующих 12 месяцев со дня поступления, проведена оценка наличия конечных точек: жив/умер, острая сердечная недостаточность III–IV стадия по Killip, декомпенсацией ХСН, постинфарктная аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия (с рестенозом

в зоне стента), тяжелые нарушения ритма и проводимости.

Все больные были разделены на 2 группы. Группу неосложненного течения ИМпСТ составили 34 (57,6%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 25 (42,4%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ (таблица 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости конечных точек в течении 12 месяцев.

Показатель	Госпитальный период	Постгоспитальный период
Ранняя постинфарктная стенокардия	44% (11)	36% (9)
Сердечная недостаточность III –IV стадия по Killip	36% (9)	-
Хроническая сердечная недостаточность III –IV ФК по NYHA	-	60% (15)
Развитие подострой аневризмы левого желудочка	12% (3)	16% (4)
Летальный исход	20% (5)	20% (5)
Рецидивирующий инфаркт миокарда	-	24% (6)
Клинически значимые нарушения ритма	24% (6)	48% (12)
Прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента)	-	20% (5)

Частота осложнений ИМпСТ в период нашего наблюдения (12 месяцев) регистрировалась, как в госпитальном периоде, так и в постгоспитальном периоде.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS Inc.[3], версия 20.0. Статистическая обработка результатов исследований включала расчет таких показателей, как частота встречаемости генотипов и аллелей генов их комбинаций, отношение шансов (OR – odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95% CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 (точный двусторонний тест Фишера).

Результаты и обсуждение.

В ходе анализа выполненных молекулярно-генетических исследований установлено, что частота генетического полиморфизма G-308A гена TNF- α у 78,6% резидентов контрольной группы наблюдалось G/G - состояние аллелей, расцененное как гомозигота дикого типа, у 20,0% резидентов – G/A, гетерозигота соответственно, у 1,4% резидентов – A/A, расцененное как гомозигота минорного типа. Частота генетического полиморфизма G-1082A гена IL-10 у 41,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 32,0% резидентов - гетерозигота, у 2% резидентов – A/A. Частота генетического полиморфизма G-174C гена IL-6 у 58,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 16,0% резидентов - гетерозигота, у 1% резидентов – C/C (таблица 2).

Таблица 2.

Особенности распределения генотипов и аллелей по полиморфизмам TGF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A) и IL-6 (G-174C) у больных ИМпСТ и здоровых лиц. Ассоциация полиморфизмов с течением ИМпСТ.

Точки полиморфизма генов	Генотипы	Группы						χ^2	p-value
		неосложненного течения (n=34)		осложненного течения (n=25)		контрольная группа (n=75)			
		п	частота %	п	частота %	п	частота %		
TNF- α G-308A	G/G	19	55,9	8	32,0	59	78,6	22,44	0,01
	G/A	13	38,2	10	40,0	15	20,0		
	A/A	2	5,9	7	28,0	1	1,4		
	G	51	75,0	26	52,0	133	88,7		
	A	17	25,0	24	48,0	17	11,3		
IL-10 G-1082A	G/G	12	35,3	6	24,0	41	54,7	13,42	0,04
	G/A	18	52,9	14	56,0	32	42,7		
	A/A	4	11,8	5	20,0	2	2,6		
	G	42	61,8	26	52,0	114	76,0		
	A	26	38,2	24	48,0	36	24,0		
IL-6 G-174C	G/G	26	76,5	14	56,0	58	77,3	16,52	0,02
	G/C	6	17,6	8	32,0	16	21,3		
	C/C	2	5,9	3	12,0	1	1,4		
	G	58	85,3	36	72,0	132	88,0		
	C	10	14,7	14	28,0	18	12,0		

Примечание: * в сравнении с группами течения ИМпСТ.

Анализ распределения генотипов TNF- α G-308A в исследуемой нами группах выявил преобладание частоты гомозиготного варианта дикого типа в группе неосложненного течения составил 55,9%, над группой осложненного течения 32%. Как видно, и данных таблицы, в распределения генотипов TNF- α преобладание гомозиготного -308G/G варианта над гетерозиготным -308G/A в группах неосложненного течения и контрольной группе. Частота распределения гомозиготного варианта минорного типа -308A/A преобладает в группе осложненного течения 28,0%, относительно группы неосложненного течения 5,9% (OR=6,72, $p<0,05$). Полученные нами результаты перекликаются с работами ряда авторов [2]. Показана ассоциация генотипов -308A/A и -308A/G гена TNF- α с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в группе больных, перенёсших острый коронарный синдром [2].

Как видно, из данных таблицы частота распределения генотипов IL-10 G-1082A

выявил преобладание гомозигот дикого типа -1082 G/G - 35,3%, относительно частоте гомозигот минорного типа -1082A/A - 11,8% в группе неосложненного течения. Однако и в группе осложненного течения частота распределения гомозигот дикого типа -1082 G/G - 24%, также превышает частоту гомозигот минорного типа -1082A/A -20%.

Распределения частот генотипов IL-6 G-174C в исследуемых группах выявил сравнительно высокую частоту гетерозигот -174G/C – 32,0% и гомозигот минорного типа -174C/C (12,0%) в группе осложненного течения относительно группы неосложненного течения. Где частота гомозигот дикого типа -174G/G – 76,5% выше частоты гомозигот минорного типа -174C/C – 5,9% и гетерозигот -174G/C – 17,6%. Данные анализа частоты носительства исследуемых позиций промоторного региона генов IL-6 при ИМпСТ показали, что гомозиготность минорного типа -174C/C способствовала развитию осложненного течения (OR=3,25, $p<0,05$). Наши данные частично перекликаются с работами ряда

авторов, которые выявили ассоциации функционального полиморфизма G-174C гена IL6, как с классическими факторами риска ССЗ, так и с риском развития ИМ [7]. При анализе влияния полиморфизма G-174C промоторного региона гена IL-6 на течение ИМпСТ наблюдается снижение риска развития осложненного течения у носителей гомозиготного варианта дикого типа -174G/G (OR = 2,14, p<0,05).

Также нами были изучены частоты распределения аллелей. Согласно нашим

данным частота распределения аллелей А полиморфного варианта G-308A гена TNFα в группе осложненного течения (48,0%) в 2 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (25,0%) и почти в 4 раз превышал в контрольной группе (11,3%), что возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей G в исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,113) рисунок 1.

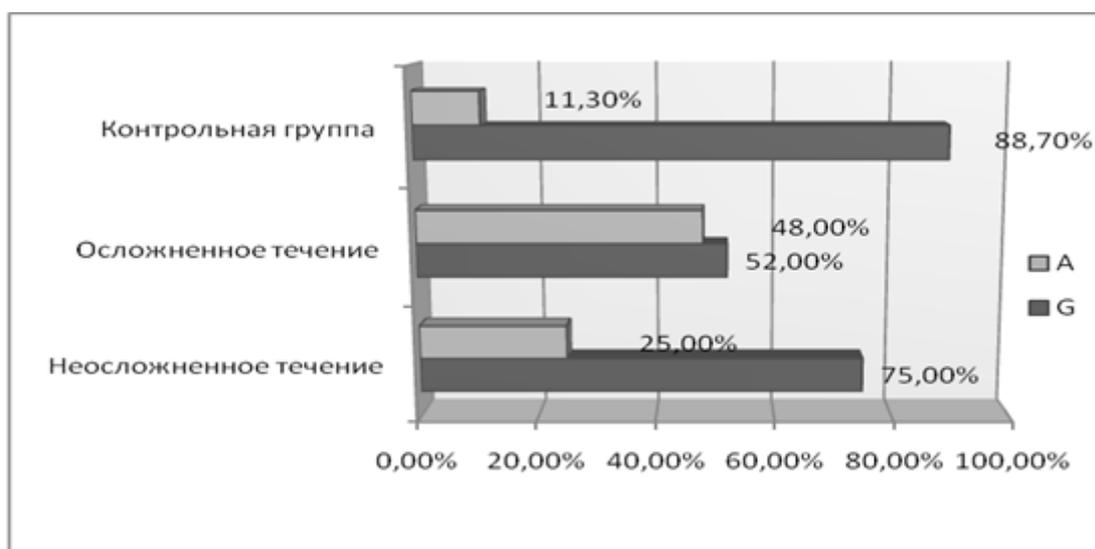


Рисунок 1. Частота распределения аллелей полиморфизма G-308A гена TNF-α

Частота распределения аллелей А, G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10 во

всех исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,352) рисунок 2.

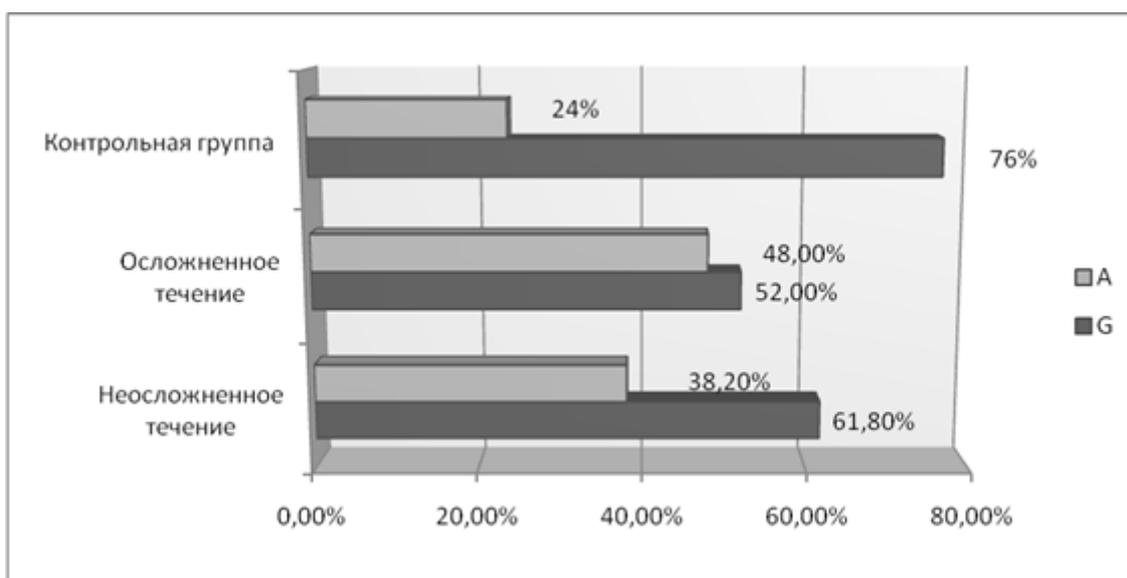


Рисунок 2. Частота распределения аллелей полиморфизма G-1082A гена IL-10

Частота распределения аллелей С полиморфного варианта G-174C гена IL-6 в группе осложненного течения (28,0%) в 3 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (14,7%) и в 2 раз превышал в контрольной группе (12,0%), что

возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей С в исследуемых группах, статистически значимо не отличались ($p=0,174$) рисунок 3.

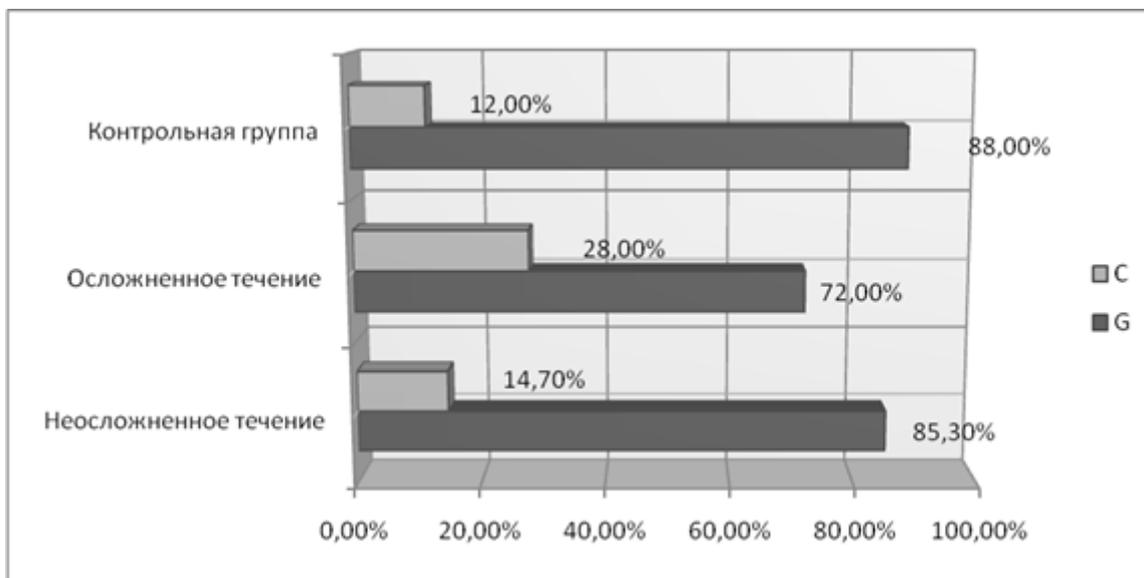


Рисунок 3. Частота распределения аллелей полиморфизма G-174C гена IL-6

Обсуждение: Таким образом, гомозиготный генотип минорного типа -308A/A гена TNF α G-308A, гомозиготный генотип минорного типа -174C/C гена IL-6 G-174C, можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпСТ у больных русской национальности. Однако данный результат следует признать сугубо предварительным, так как для подтверждения или опровержения полученных результатов необходимо существенно увеличить объемы выборок.

Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов G-1082A полиморфизма гена IL-10 в зависимости от течения ИМпСТ, что требует дальнейших исследований со значительным увеличением числа испытуемых в каждой группе.

В анализе особенностей частоты распределения аллелей, выявлено, что аллель G полиморфного варианта G-308A гена TNF α , аллель G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель G полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще во всех

исследуемых группах (рисунки 1,2,3). Так же, следует отметить что аллель A полиморфного варианта G-308A гена TNF α , аллель A полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель C полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще в группе осложненного течения. Однако статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Выводы:

Итак, основным результатом настоящей работы можно считать выявление 2 генотипов, генотипа A/A полиморфных вариантов G-308A гена TNF α , генотипа C/C полиморфных вариантов G-174C гена IL-6 ассоциированных с осложненным течением ИМпСТ. Которые возможно свидетельствуют о вкладе данного полиморфизма в прогнозировании течения ИМпСТ у больных русской национальности Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан. Однако на данном этапе работы такой прогноз возможен, только после дополнительных исследований с существенным увеличением объема выборки.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет определенные ограничения, обусловленные малым объемом

выборки в исследуемых группах, что является недостаточным для получения статистически значимых закономерностей. Для решения поставленных задач необходимы дальнейшие исследования, с большим объемом выборки, обладающие большей мощностью.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарность

Выражаем благодарность всем пациентам и членам их семей, которые участвовали в этом исследовании.

Вклад авторов:

1. Альфия О. Аймагамбетова – набор материала, статистическая обработка, анализ, написание статьи;
2. Людмила К. Каражанова - основная идея статьи;
3. Аркадий Котляр - основная идея статьи;
4. Мейрамгуль О. Токбулатова - набор материала, анализ.

Литература:

1. Аймагамбетова А.О. Прогностическая ценность изучения цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Наука и Здоровье. 2011. №5. С. 74-75.
2. Благодатских К.А. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CRP, IL6, IL10, TNF и LTA с развитием неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром: автореферат дисс. канд. биол. Наук. Москва, 2011. С.35
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здоровье. 2016. №1. С. 7-23.
4. Casas J.P. et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors // Intern J Molec Med. 2007. Vol. 19. P. 129-41.
5. Heiskanen M. et al. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young

finns study // Atherosclerosis. 2010. Vol. 208. P. 190–196.

6. Hoffstedt J. et al. Excessive fat accumulation is associated with the TNFa -308G/A promoter polymorphism in women but not in men // Diabetologia. 2000. Vol. 43. P. 117-120.

7. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S. et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // European Heart Journal. 2001. Vol. 22. P. 2243–2252.

8. Lev E.I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102. P.6-11.

9. Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 1998. Vol. 274. P. 557-595.

10. Skoog T., Dicht W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 376-383.

11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008. №5. P. 91-105.

12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation. 2012. Vol. 126, №16. P.2020-2035.

13. Young J., Libby P., Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Thrombosis and Haemostasis. 2002. Vol. 88(4). P. 554–567.

14. The official WHO site. Electronic resource. Access http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/ (10.01.2015).

References:

1. Aimagambetova A.O. Prognosticheskaya tsennost' izucheniya tsitokinovoi aktivnosti u bol'nykh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST [The predictive value of the study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Nauka i*

Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2011. №5. pp. 74-75. [in Russian]

2. Blagodatskikh K. A. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov CRP, IL6, IL10, TNF i LTA s razvitiem neblagopriyatnogo iskhoda u bol'nykh, perenessikh ostryi koronarnyi sindrom (avtoref. kand. diss.) [The study of the association of polymorphic gene markers CRP, IL6, IL10, TNF and LTA with the development of adverse outcome in patients with acute coronary syndrome Autor's Abstract of Cand. Diss.]. Moskva, 2011. 35 p. [in Russian]

3. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using packages Statistica and SPSS statistical software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 7-23. [in Russian]

4. Casas J.P. et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors. *Intern J Molec Med*. 2007. Vol. 19. pp. 129-41.

5. Heiskanen M. et al. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young finns study. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 208. P. 190–196.

6. Hoffstedt J. et al. Excessive fat accumulation is associated with the TNFa -308G/A promoter polymorphism in women but not in men. *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. pp. 117-120.

7. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., et

al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *European Heart Journal*. 2001. Vol. 22. pp. 2243–2252.

8. Lev E.I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol*. 2008. Vol. 102. pp.6-11.

9. Meldrum D. R. Tumor necrosis factor in the heart. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 1998. Vol. 274. pp. 557-595.

10. Skoog T., Dicht W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J*. 2002. Vol. 23. pp. 376-383.

11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008. №5. pp. 91-105.

12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012. Vol. 126, №16. pp. 2020-2035.

13. Young J., Libby P., Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002. Vol. 88(4). pp. 554–567.

14. The official WHO site. Electronic resource. Access http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/ (10.01.2015).

Контактная информация:

Аймагамбетова Альфия Омирбековна – ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Академика Павлова 105, кв 37.

E-mail: alfiaaimochka@mail.ru

Тел: 560756, сот.тел: 8 7026020645