

ВМІСТ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ Е ТА МАСИ ТІЛА

ВМІСТ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ Е ТА МАСИ ТІЛА – У статті досліджено вміст маркерів запалення у пацієнтів із ішемічною хворобою серця залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е та маси тіла. Встановлено, що ризик виникнення ІХС у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом та артеріальною гіпертензією був у 2,52 раза вищий, порівняно з носіями $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипів, та у 2,14 раза більший у носіїв $\epsilon 3$ -алеля порівняно із носіями $\epsilon 4$ -алеля. Досліджено, що носії $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипів за наявності ожиріння мають вищі показники СРБ, ІЛ-6, порівняно з хворими із нормальною масою тіла, що свідчить про прогресування атеросклерозу.

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И МАССЫ ТЕЛА – В статье исследовано уровень маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -полиморфизма гена аполипопротеина Е и массы тела. Установлено, что риск возникновения ИБС у больных с $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом и артериальной гипертензией был в 2,52 раза выше, по сравнению с носителями $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипов, и в 2,14 раза выше у носителей $\epsilon 3$ -аллеля по сравнению с носителями $\epsilon 4$ -аллеля. Доказано, что носители $\epsilon 3/\epsilon 3$ и $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипов при наличии ожирения имеют более высокие показатели СРБ, ИЛ-6, чем больные с нормальной массой тела, что свидетельствует о прогрессировании атеросклероза.

THE LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON GENE APOLIPOPROTEIN $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ POLYMORPHISM AND BODY WEIGHT – The article explored the content of inflammatory markers in patients with coronary heart disease based on genotype for $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ gene apolipoprotein E polymorphism and body weight. It is established that the risk of coronary heart disease in patients with $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype and hypertension was 2.52 times higher compared with native $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes and 2.14 times higher in carriers $\epsilon 3$ allele carriers compared to $\epsilon 4$ allele. There were investigated the carriers $\epsilon 3/\epsilon 3$ and $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes in the presence of obesity have higher levels of CRP, IL-6 compared with patients with normal body weight, indicating the progression of atherosclerosis.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, поліморфізм, ген, аполіпопротеїн Е, маркери запалення, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α .

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм, ген, аполипопротеин Е, маркеры воспаления, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α .

Key words: coronary heart disease, polymorphism, gene, apolipoprotein E, inflammatory markers, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α .

ВСТУП Проблема атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) є однією з найактуальніших проблем у сучасній медицині та основною причиною смертності населення економічно розвинених країн. За даними ВООЗ, у 2008 році смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в світі склала 30 % (>17 млн чоловік) від усіх випадків смерті, з них 7,3 млн чоловік померло від ІХС [1, 2].

До числа основних факторів ризику ССЗ відносять зайву масу тіла (ЗМТ). За даними ВООЗ, у 2008 році більше 1,6 млрд дорослого населення світу мали ЗМТ, у тому числі більше 800 млн – ожиріння, яке зумовлює 23 % випадків розвитку ІХС [3]. До генетичних чинників, що прискорюють розвиток атеросклерозу та ІХС, належать зміни білків генів, пов'язаних із регуляцією синтезу ліпідів та їх метаболізму, а також різноманітні генетичні дефекти генів, які контролюють функції судинної стінки [4, 5]. Одним з найбільш вивчених генетичних факторів є поліморфізм гена апоЕ [4–7]. Як показують багаточисельні дослідження, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізм гена апоЕ істотно впливає на метаболізм ЛП. Він є найбільш вивченим поліморфізмом гена апоЕ та ідентифікований в більш ніж 50 популяціях світу. Із генетичними особливостями організму, наявними дисліпідемією, ожирінням, інсуліно-резистентністю останнім часом пов'язують вираження запальної відповіді, маркерами якої є С-реактивний білок (СРБ), прозапальні цитокіни інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) [8–11]. Таким чином, вивчення зв'язку маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6, ФНП- α) та $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізму гена апоЕ і механізму їх впливу на розвиток ІХС дозволить виявити групи ризику та розробити науково обґрунтовані методи лікування та профілактики конкретного хворого.

Метою дослідження було дослідити вміст маркерів запалення у хворих на ІХС залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ та маси тіла.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 150 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні КЗ СОР “Сумський обласний кардіологічний диспансер”, кардіологічному відділенні КЗ СОР “Сумський обласний клінічний госпіталь інвалідів Великої Вітчизняної війни” та терапевтичному відділенні КЗ “Сумська центральна районна лікарня” у період з 2011 до 2012 року. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Серед обстежених хворих було 108 (72 %) чоловіків і 42 (28 %) жінки у віці від 31 до 89 років.

Діагноз ІХС встановлено згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року та рекомендацій Асоціації кардіологів України (2011) на підставі скарг, анамнезу, клінічного огляду, вимірювання артеріального тиску (АТ), лабораторного обстеження, ехокардіографічного та електрокардіографічного досліджень.

Для оцінки маси тіла використовували індекс маси тіла, який розраховували за формулою Кетле, рівний відношенню маси тіла (у кг) на квадрат зросту (у м²) та розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ) значення від 18 до 24,9 кг/м², як зайву масу тіла (ЗМТ) – від 25 до 29,9 кг/м², як ожиріння – вище 30 кг/м².

Для оцінки наявності системної запальної відповіді організму був визначений СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α кількісним методом за допомогою наборів реагентів ЗАО “ВЕКТОР-БЕСТ” (Росія) методом імуноферментного аналізу згідно з методикою виробника.

ДНК виділяли з цільної крові з використанням наборів D1Atom DNA Prep 100 (“Isogene”, Росія). rs7412 і rs429358-поліморфізми 4-го екзону визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю з урахуванням середніх арифметичних значень (M), середнього квадратичного відхилення (y), стандартної похибки середніх значень (m). Достовірність різниці двох сукупностей і порівняння двох середніх значень оцінювали параметричними і непараметричними критеріями (Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона). Непараметричний критерій застосовували для незалежних груп, а Вілкоксона – для парних показників. Якщо рівень значущості p перевищує критичний ($p > 0,05$), вибірки не мають достовірних відмінностей, якщо $p < 0,05$ мають значущі відмінності. Якісні ознаки оцінювалися у відсотках.

Розрахунок проводили за допомогою пакета аналізу статистичних даних SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих на ІХС гострий інфаркт міокарда мали 59 (39,3 %) пацієнтів, нестабільну стенокардію – 35 (23,3 %) хворих, постінфарктний кардіосклероз – 14 (9,3 %) пацієнтів та стабільну стенокардію напруги – 42 (28 %) пацієнти. Артеріальну гіпертензію реєстрували у 114 (76 %) хворих, серед яких II стадію мали 35 (30,7 %) пацієнтів, III стадію – 73 (64 %) хворих. Цукровий діабет 2 типу був у 24 (16 %) пацієнтів та порушення толерантності до глюкози – у 23 (15,3 %). Вірогідних відмінностей у розподілі генотипів за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ у хворих на ІХС залежно від віку, статі, факторів ризику та клінічного перебігу ІХС не виявлено. Встановлено, що у пацієнтів із ІХС за наявності АГ частота $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипу була вірогідно вищою порівняно з частотою $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипів ($p = 0,022$). Подальші дослідження показали, що ризик виникнення ІХС у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом за наявності артеріальної гіпертензії вищий, ніж у носіїв із $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами (ВШ=2,52, 95 % ДІ 1,11–5,74; $p = 0,02$), та вищий у носіїв $\epsilon 3$ -алеля, ніж у носіїв $\epsilon 4$ -алеля (ВШ=2,14, 95 % ДІ 1,08–4,27; $p = 0,03$). При порівняльній оцінці рівнів АТ у хворих на ІХС залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ виявлено, що рівень ДАТ був вірогідно вищим у хворих із $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипом та складав ($86,8 \pm 3,83$) мм рт. ст., порівняно з носіями $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипу, – ($74 \pm 2,45$) мм рт. ст. ($p = 0,016$). Рівень САТ у хворих із $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом складав ($146,3 \pm 6,81$) мм рт. ст., порівняно з носіями $\epsilon 4/$

$\epsilon 4$ -генотипу, – ($118 \pm 5,8$) мм рт. ст. та був дуже близький до рівня статистичної значимості ($p = 0,057$). Можливо, у хворих на ІХС із $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипами за наявності АГ отримані результати пов'язані з більш вираженою дисліпідемією чи з неадекватною гіпотензивною терапією, що потребує подальшого дослідження.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що хворі на ІХС мали вірогідно вищі показники СРБ, ІЛ-6, ФНП- α порівняно з групою контролю (усі $p < 0,0001$). Аналіз вмісту маркерів запалення у пацієнтів із ІХС залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ представлено в таблиці 1. Необхідно зазначити, що вміст СРБ та ІЛ-6 мав тенденцію до підвищення у хворих із $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипом, а вміст ФНП- α – у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом порівняно з іншими генотипами ($p = 0,196$; $p = 0,815$; $p = 0,876$ відповідно).

Встановлено, що у хворих на ІХС із ожирінням вміст СРБ, ІЛ-6 був вірогідно вищим порівняно з пацієнтами із ЗМТ та НМТ ($p < 0,0001$; $p = 0,001$). Вміст ФНП- α був вірогідно вищим у хворих на ІХС із ожирінням порівняно з пацієнтами з НМТ ($p = 0,039$) (табл. 2). Отримані нами результати співзвучні з даними літератури, які показали, що збільшений вміст СРБ у хворих на ІХС може визначитися наявністю у багатьох з них ЗМТ або ожиріння, яке в даний час розглядають як одну з важливих причин розвитку системного запального процесу [12, 13]. Підвищена продукція СРБ в осіб з ожирінням пов'язана з підвищенням концентрації ІЛ-6 у плазмі, одним з основних джерел якого є адипоцити, і тому вона пропорційна жировій масі. Це підтверджується тим, що при зменшенні маси тіла первинно знижується продукція ІЛ-6 і тільки потім – вміст СРБ [14].

Проведений аналіз вмісту маркерів запалення у хворих на ІХС з різною масою тіла залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ показав, що у хворих на ІХС з НМТ вміст ІЛ-6 був вірогідно вищим у носіїв $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипу порівняно з носіями $\epsilon 3/\epsilon 4$ -генотипу ($p = 0,042$) (табл. 3). Статистично значимої різниці за вмістом СРБ та ФНП- α між генотипами не виявлено ($p = 0,133$; $p = 0,130$). Однак за критерієм Дункана вміст СРБ був вищим у пацієнтів із $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом, ніж у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 4$ -генотипом. У дослідженні О. О. Черняк (2014) показано, що вміст ІЛ-6 вірогідно підвищувався у хворих на ІХС з ожирінням

Таблиця 1. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е ($M \pm m$)

Показник	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=94)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=32)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=19)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ (n=5)	p
СРБ, мг/л	4,7±0,30	5±0,57	5±0,76	7,8±1,62	0,196
ІЛ-6, пг/мл	4,4±0,97	5,1±1,98	3,2±1,64	7,4±4,99	0,815
ФНП- α , пг/мл	3,8±0,75	2,8±0,50	3,4±0,67	3,4±0,42	0,876

Таблиця 2. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від маси тіла ($M \pm m$)

Показник	НМТ (n=22)	ЗМТ (n=63)	ожиріння (n=65)	p
СРБ, мг/л	3,2±0,43	4,5±0,32	5,9±0,44	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	1,3±0,30	2,4±0,46	7,6±1,66	0,001
ФНП- α , пг/мл	1,7±0,32	2,7±0,32	4,9±1,06	0,039

Таблиця 3. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із нормальною масою тіла залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е ($M \pm m$)

Показник	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=14)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=5)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=3)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ (n=0)	p
СРБ, мг/л	3±0,5	2,5±0,66	5,3±1,57	–	0,133
ІЛ-6, пг/мл	1,3±0,26	0,3±0,17	2,8±1,69	–	0,042
ФНП- α , пг/мл	1,3±0,32	1,9±0,63	3,2±1,35	–	0,130

за наявності $\epsilon 2/\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипу гена апоЕ. Це можна пояснити тим, що при $\epsilon 2/\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипі збільшується синтез молекул адгезії та цитокинів, що може сприяти розвитку запального процесу в судинній стінці [15]. Вміст СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α мав тенденцію до підвищення у пацієнтів із ІХС із ЗМТ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипом за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ порівняно з іншими генотипами ($p=0,510$; $p=0,828$; $p=0,951$ відповідно) (табл. 4). У хворих на ІХС з ожирінням вміст СРБ мав тенденцію до підвищення за наявності $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипу, ІЛ-6 – $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипу, ФНП- α – $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипу, але статистично значимої різниці не виявлено ($p=0,481$; $p=0,579$; $p=0,900$ відповідно) (табл. 5).

Проведений аналіз вмісту маркерів запалення у хворих на ІХС з різними варіантами генотипів за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ залежно від маси тіла показав, що у пацієнтів з ІХС із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом вміст СРБ та ІЛ-6 був вірогідно вищим у хворих із ожирінням порівняно з пацієнтами з НМТ ($p=0,005$; $p=0,040$). Вміст ФНП- α мав тенденцію до підвищення у хворих на ІХС із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом за наявності ожиріння, порівняно з пацієнтами, які мали ЗМТ та НМТ ($p=0,097$) (табл. 6). Вірогідних відмінностей за вмістом СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ІХС із $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ залежно від маси тіла не виявлено ($p=0,746$; $p=0,628$; $p=0,821$ відповідно) (табл. 7). Встановлено, що вміст СРБ, ІЛ-6 був

вірогідно вищим у хворих на ІХС із $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами та ожирінням, ніж в осіб із НМТ ($p=0,017$; $p=0,027$). Вміст ФНП- α мав тенденцію до підвищення у носіїв із $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами та ожирінням, порівняно з хворими, які мали ЗМТ та НМТ ($p=0,462$) (табл. 8).

Згідно з даними літератури, порівняння результатів обстеження 739 осіб із захворюванням коронарних артерій і 570 осіб без цієї патології довело, що незалежно від наявності коронарних захворювань концентрація СРБ була вищою в осіб, гомозиготних за алелем апо $\epsilon 3/\epsilon 3$, ніж в осіб із варіантами апо $\epsilon 3/\epsilon 4$ або апо $\epsilon 4/\epsilon 4$ [16]. Проте наші дані не підтвердили того, що концентрація СРБ в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами була нижчою, ніж в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом. Дані щодо порівняння вмісту СРБ і маркерів запалення залежно від носійства $\epsilon 4$ -алеля ($\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипи) у доступній літературі обмежені й мають суперечливий характер. Так, результати AGES-Reykjavik Study свідчать про нижчий вміст СРБ у носіїв $\epsilon 4$ -алеля, що суперечить низці інших досліджень та отриманим нами результатами [17]. Тобто вміст СРБ пов'язаний з генетичним поліморфізмом гена апоЕ, від якого може бути залежною прогностична цінність цього показника [18, 19]. У дослідженні Ш. У. Хашимова та співавт. (2011) виявлено, що носії $\epsilon 4$ -алеля ($\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипи) мали вірогідно вищі значення товщини КІМ, СРБ та проатеро-

Таблиця 4. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і зайвою масою тіла залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпропротеїну Е ($M\pm m$)

Показник	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=36)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=18)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=7)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ (n=2)	p
СРБ, мг/л	4,2 \pm 0,41	4,8 \pm 0,63	4,2 \pm 1,06	6,8 \pm 1,39	0,510
ІЛ-6, пг/мл	2,5 \pm 0,66	2,6 \pm 0,87	1,3 \pm 0,57	3,6 \pm 3,53	0,828
ФНП- α , пг/мл	2,7 \pm 0,45	2,5 \pm 0,55	2,9 \pm 1,18	3,6 \pm 1,11	0,951

Таблиця 5. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і ожирінням залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпропротеїну Е ($M\pm m$)

Показник	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=44)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=9)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=9)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ (n=3)	p
СРБ, мг/л	5,7 \pm 0,50	6,9 \pm 1,36	5,5 \pm 1,33	8,5 \pm 2,75	0,481
ІЛ-6, пг/мл	6,9 \pm 1,93	13 \pm 6,29	4,9 \pm 3,41	9,9 \pm 8,41	0,579
ФНП- α , пг/мл	5,4 \pm 1,53	3,7 \pm 1,39	3,8 \pm 1,06	3,3 \pm 0,41	0,900

Таблиця 6. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом залежно від маси тіла ($M\pm m$)

Показник	НМТ (n=14)	ЗМТ (n=36)	Ожиріння (n=44)	p
СРБ, мг/л	3 \pm 0,5	4,2 \pm 0,41	5,7 \pm 0,50	0,005
ІЛ-6, пг/мл	1,3 \pm 0,26	2,5 \pm 0,66	6,9 \pm 1,93	0,040
ФНП- α , пг/мл	1,3 \pm 0,32	2,7 \pm 0,45	5,4 \pm 1,53	0,097

Таблиця 7. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом залежно від маси тіла ($M\pm m$)

Показник	НМТ (n=3)	ЗМТ (n=7)	Ожиріння (n=9)	p
СРБ, мг/л	5,3 \pm 1,57	4,2 \pm 1,06	5,5 \pm 1,33	0,746
ІЛ-6, пг/мл	2,8 \pm 1,69	1,3 \pm 0,57	4,9 \pm 3,41	0,628
ФНП- α , пг/мл	3,2 \pm 1,35	2,9 \pm 1,18	3,8 \pm 1,06	0,821

Таблиця 8. Вміст маркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами залежно від маси тіла ($M\pm m$)

Показник	НМТ (n=5)	ЗМТ (n=20)	Ожиріння (n=12)	p
СРБ, мг/л	2,5 \pm 0,66	5 \pm 0,59	7,3 \pm 1,18	0,017
ІЛ-6, пг/мл	0,3 \pm 0,17	2,7 \pm 0,83	12,2 \pm 4,99	0,027
ФНП- α , пг/мл	1,9 \pm 0,63	2,6 \pm 0,50	3,6 \pm 1,03	0,462

генних маркерів ліпідного обміну порівняно з іншими учасниками дослідження [20]. Звісно, ці відмінності можуть мати етнічний або географічний характер і потребують подальшого поглибленого вивчення.

ВИСНОВКИ 1. Доведено, що ризик виникнення ІХС у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом та артеріальною гіпертензією був у 2,52 раза вищий, порівняно з носіями $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипів, та у 2,14 раза більший у носіїв $\epsilon 3$ -алеля порівняно із носіями $\epsilon 4$ -алеля.

2. Виявлено статистично значиму відмінність у хворих на ІХС із $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом порівняно з носіями $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипу за рівнем САТ та ДАТ.

3. Встановлено, що хворі на ІХС з ожирінням мали вірогідно вищий вміст СРБ, ІЛ-6, порівняно з хворими із ЗМТ і НМТ та ФНП- α – порівняно з хворими із НМТ.

4. Досліджено, що концентрація ІЛ-6 була вірогідно вищою у хворих на ІХС з НМТ та $\epsilon 2/\epsilon 3$ -генотипом порівняно з носіями $\epsilon 3/\epsilon 4$ -генотипу.

5. Встановлено, що вміст СРБ та ІЛ-6 був вірогідно вищим у хворих із $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 3/\epsilon 4+\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипами за наявності ожиріння, порівняно з хворими, які мали НМТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска". – 2011. – 165 с.
2. Амосова К. М. Практикум з внутрішньої медицини / К. М. Амосова. – К. : Український медичний вісник. – 2010. – 416 с.
3. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index): National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants / M.M. Finucane, G.A. Stevens, M.J. Cowan, G. Danaei [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 557–567.
4. Бойко Е. Р. Апопротеин Е и его значение в клинической физиологии / Е. Р. Бойко, А. М. Канева // *Успехи физиол. наук*. – 2009. – Т. 40, № 1. – С. 3–15.
5. Роль полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза (обзор) / М. А. Павленко, А. А. Байрамукова, Н. Т. Алибаева [и др.] // *Вестник КРСУ*. – 2007. – Т. 7, № 9. – С. 32–35.
6. Бойко Е. Р. Функциональное значение аполипопротеина Е в липидном обмене у жителей европейского Севера / Е. Р. Бойко, А. М. Канева, Н. Н. Потолицына // *Физиология человека*. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 138–144.
7. Song Y. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease / Y. Song, M. J. Stampfer, S. Liu // *Ann. Int. Med.* – 2004. – Vol. 141 (2). – P. 137–147.
8. Поляков А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
9. Saremi A. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R. J. Anderson, P. Luo [et al.]. – *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203. – P. 610–614.
10. Hess K. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz und Atherogenese / K. Hess, N. Marx // *Diabetes, Stoffw. Herz*. – 2007. – Vol. 16. – P. 433–440.
11. Thalmann S. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors / S. Thalmann, C. F. Meier. – *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75. – P. 690–701.
12. Скрипник Н. В. Роль прозапальних цитокінів у розвитку метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // *Науковий вісник національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. – 2009. – № 2. – С. 139–144.
13. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк [и др.] // *Укр. мед. часопис*. – 2006. – № 2 (52). – С. 80–83.
14. Klover P. J. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity / P. J. Klover, A. H. Clementi, R. A. Mooney // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – P. 3417–3427.
15. Черняк О. О. Изучение адипокинов и полиморфизма генов, регулирующих обмен липидов у больных с ожирением : дисс. на соискание уч. степ. канд. биол. наук : 03.01.04 – биохимия / Черняк Ольга Олеговна. – М., 2014. – 106 с.
16. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) / M. Winfried, H. Scharnagl, M. M. Hoffmann [et al.] // *Eur. Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25 (23). – P. 2109–2119.
17. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study / G. Eiriksdottir, T. Aspelund, K. Bjarnadottir [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 186, № 1. – P. 222–224.
18. APOE genotype influences triglyceride and C-reactive protein responses to altered dietary fat intake in UK adults / A. L. Carvalho-Wells, K. G. Jackson, S. Lockyer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96 (6). – P. 1447–1453.
19. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) / W. März, H. Scharnagl, M. M. Hoffmann [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25. – P. 2109–2119.
20. Особенности липидного профиля и маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина Е / Ш. У. Хашимов, Ф. М. Бекметова, Ш. С. Ахмедова [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2011. – № 1. – С. 16–18.

Отримано 02.02.16