УДК 577.21+612.17

Р.Б. Струтинський, О.М. Пархоменко[1], Л.Г. Воронков[1], М.В. Хайтович[2], Л.І. Місюра[3], І.Д. Мазур[1], В.Є. Досенко

Поширення алельних поліморфізмів Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys гена KCNJ11 і Ser_{1369}→Ala гена ABCC8, що кодують $К_{АТФ}$-канали, у хворих на інфаркт міокарда, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;
[1]ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ;
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;
[3]Дитяча клінічна лікарня №6, Київ;
e-mail: ruslans@biph.kiev.ua

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції проведено генотипування 529 мешканців України щодо поширення алельних поліморфізмів Ile_{337}→Val (rs5215) і Glu_{23}→Lys (rs5219) гена KCNJ11 та Ser_{1369}→Ala (rs757110) гена ABCC8, що кодують Kir6.2- та SUR1-субодиниці $К_{АТФ}$-каналу відповідно, у хворих на інфаркт міокарда, гостру і хронічну серцеву недостатність, первинну артеріальну гіпертензію у підлітків та у клінічно здорових людей. Показано, що за поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala генотипи Glu/Glu і Ser/Ser, Glu/Lys і Ser/Ala та Lys/Lys і Ala/Ala розподіляються таким чином: у хворих на інфаркт міокарда (n=107): 40,2, 43,9 і 15,9 %; у хворих на гостру серцеву недостатність (n=96): 41,7, 42,7 і 15,6 %; у хворих на хронічну серцеву недостатність (n=99): 43,4, 44,4 і 12,1 %; при первинній артеріальній гіпертензії (n=104): 41,4, 46,2 і 12,5 % відповідно. Водночас у практично здорових людей (n=98) цей розподіл становить: 37,8, 46,9 і 15,3 % відповідно. За алельного поліморфізму Ile_{337}→Val розподіл генотипів Ile/Ile, Ile/Val та Val/Val мав такий вигляд: у хворих на інфаркт міокарда (n=102): 32,4, 50,98 і 16,7 %; у хворих на гостру (n=93) та хронічну (n=98) серцеву недостатність: 37,6, 43,0 і 19,4 % та 40,8, 44,9 і 14,3 %; у здорових людей (n=90): 35,56, 45,56 і 18,9 % відповідно. Частота алельних варіантів цих поліморфізмів відповідала закону Харді-Вайнберга. За критерієм χ^2 значних відмінностей між групами не виявлено. Таким чином, визначено частоту алельних поліморфізмів Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala у хворих на інфаркт міокарда, гостру і хронічну серцеву недостатність і первинну артеріальну гіпертензію у підлітків, та показано, що вона не має значних відмінностей від частоти у клінічно здорових мешканців України.

Ключові слова: алельний поліморфізм; KCNJ11; ABCC8; Ile_{337}→Val; Glu_{23}→Lys; Ser_{1369}→Ala; $К_{АТФ}$-канали; інфаркт міокарда; серцева недостатність; артеріальна гіпертензія.

ВСТУП

Потужну кардіопротекторну роль в ендогенному захисті серця відіграє система АТФ-чутливих калієвих каналів ($К_{АТФ}$-канали) сарколемальних і мітохондріальних клітинних мембран. Їхня особливість – відкриватися у відповідь на зниження внутрішньоклітинного вмісту АТФ нижче від мілімолярних рівнів, що дає змогу вважати цей тип каналу центральним метаболічним сенсором клітини щодо її енергозабезпечення [1-3].

© Р.Б. Струтинський, О.М. Пархоменко, Л.Г. Воронков, М.В. Хайтович, Л.І. Місюра, І.Д. Мазур, В.Є. Досенко

Відомо, що алельний поліморфізм (SNP) генів, що кодують Kir6.x- та SUR-субодиниці $К_{АТФ}$-каналу, призводить до їх структурної перебудови і, відповідно, до зміни взаємодії з сусідніми субодиницями, котрі утворюють канальний комплекс (4Kir6.x + 4SUR) [4-6]. Наслідком є зміна функції, тобто чутливості каналу до сполук, що регулюють його активність (провідність) [5-8]. У серцево-судинній системі патогенний алельний поліморфізм $К_{АТФ}$-каналів може сприяти захворюванням з механічними та електричними розладами серця, що включають дилатаційну кардіоміопатію з тахікардією, аритмії та фібриляції шлуночків та передсердь різного ґенезу, інфаркт міокарда, синдром раптової смерті немовлят [9-13].

Водночас деякі алельні поліморфізми генів, що кодують $К_{АТФ}$-канал, мають протекторне значення. Достеменно відомо, що найменше два поліморфізми гена KCNJ11 (Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys), що кодує Kir6.2-субодиницю $К_{АТФ}$-каналу, зменшують чутливість каналу до інгібуючої дії АТФ [5, 8]. Внаслідок цього збільшується провідність каналу та посилення захисних механізмів [2, 14, 15]. Тобто можемо спостерігати так званий протекторний поліморфізм. Зокрема, в попередніх роботах нами був показаний такий захисний вплив цих поліморфізмів Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys та поліморфізму Ser_{1369}→Ala гена ABCC8 у гомозиготному стані на показники ехокардіографії у людей, хворих на хронічну серцеву недостатність [14, 16]. Нещодавно також стало відомо, що люди з генотипом Lys/Lys поліморфізму Glu_{23}→Lys мають дещо нижчий рівень артеріального тиску порівняно з носіями мажорної гомозиготи Glu/Glu [15].

Метою нашої роботи було визначення частоти алельних поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ile_{337}→Val гена KCNJ11 та Ser_{1369}→Ala гена ABCC8, що кодують Kir6.2- та SUR1-субодиниці $К_{АТФ}$-каналу, у хворих на інфаркт міокарда, артеріальну гіпертензію, гостру та хронічну серцеву недостатність у мешканців України.

МЕТОДИКА

Досліджували частоту алельних поліморфізмів Ile_{337}→Val (rs5215, із заміщенням ізолейцину на валін), Glu_{23}→Lys (rs5219, із заміщенням глутаміну на лізин) гена KCNJ11, і поліморфізму Ser_{1369}→Ala (rs757110, з заміщенням серину на аланін) гена ABCC8, що кодують Kir6.2- та SUR1-субодиниці $К_{АТФ}$-каналу відповідно. Поширення алельних поліморфізмів генів визначали із використанням венозної крові 529 мешканців України (77,6 і 22,4 % чоловіків та жінок відповідно). В дослідженні взяли участь 117 осіб з гострим інфарктом міокарда, по 100 хворих з гострою (що розвинулася внаслідок інфаркту) та хронічною серцевою недостатністю, 104 підлітки із первинною артеріальною гіпертензією і 108 клінічно здорових людей. Обстежені з гострим коронарним синдромом (81,7% чоловіків і 18,3% жінок) були віком від 40 до 83 років (58,5 ± 0,7 роки). Пацієнти (66,5 ± 6,2 роки, жінки становили 28,3%) з хронічною серцевою недостатністю були II-III функціонального класу за NYHA (New York Heart Association) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 45%). Ці хворі були госпіталізовані у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Діагноз інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія та серцева недостатність встановлено на підставі даних клінічних, електро- та ехокардіографічних і біохімічних обстежень.

Діагноз «артеріальна гіпертензія» у підлітків (віком 11-17 років), які перебували на стаціонарному лікування у ревмокардіологічному відділенні дитячої клінічної лікарні №6 міста Києва, встановлювали за результатами добового моніторування артеріального тиску (АТ) з використанням моніторів «АВМР-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина). Вимірювали АТ за стандартним протоколом кожні 15 хв вдень (6.00-22.00) і кожні 30 хв

вночі (22.00-6.00). Виключали вторинний характер гіпертензії. Середній вік підлітків з первинною артеріальною гіпертензією був 14,3 ± 0,2 роки, дівчат було 31,7%.

Всі дослідження проводили відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [17, 18]. Критеріями невключення у дослідження були наявність вроджених вад серця, мозковий інсульт, цукровий діабет, виражена ниркова та печінкова недостатність, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень III-IV ступеня, онкологічні та інфекційні захворювання. До контрольної групи ввійшли 108 клінічно здорових осіб, в яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували збором анамнестичних даних, зняттям електрокардіограми та вимірюванням АТ.

Для генотипування венозну кров забирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта ("Sarstedt", Німеччина), заморожували та зберігали при -20ºС. ДНК виділяли із застосуванням наборів NeoPrep50 ("Неоген", Україна). Його концентрацію визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND 1000 ("NanoDrop Technologies Inc.", США). Алельні поліморфізми Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala вивчали за допомогою системи 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США), із застосуванням набору Taq-Man® Fast Universal PCR Master Mix та TaqMan® SNP Assay C_2991148_10, C_11654065_10 та C_600632_20 для кожного поліморфізму відповідно. Програма ампліфікації мала 50 циклів (денатурація – 92°С, 15 с, гібридизація та елонгація – 60°С, 1 хв). Надалі проводили аналіз за дискримінацією алелей.

Розподіл генотипів за поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala вивчили у 107 хворих на інфаркт міокарда, 96 хворих на гостру та у 99 хворих на хронічну серцеву недостатність, у 104 підлітків з діагнозом артеріальна гіпертензія та у 98 практично здорових людей, як контрольні значення. Зміни цих поліморфізмів виявилися однотипними [19]. Частоту алельного поліморфізму Ile_{337}→Val гена KCNJ11 визначили у 102 хворих на інфаркт міокарда, 93 хворих на гостру та 98 хворих на хронічну серцеву недостатність, та у 90 клінічно здорових людей.

Отримані результати частоти алельних поліморфізмів перевіряли на відповідність закону Харді-Вайнберга. Статистичну значущість результатів молекулярно-генетичних досліджень оцінювали за критерієм χ^2.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота алельного поліморфізму Glu_{23}→Lys гена KCNJ11 і Ser_{1369}→Ala гена ABCC8

У контрольній групі серед практично здорових людей розподіл алельних варіантів генотипів Glu/Glu, Glu/Lys та Lys/Lys поліморфізму Glu_{23}→Lys гена KCNJ11 був 37, 46 та 15 відповідно. У відсотковому відношенні розподіл алелей мав такий вигляд: мажорні гомозиготи – 37,76%, гетерозиготи – 46,94%, мінорні гомозиготи – 15,31%. Частота алельних варіантів відповідала закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,01, P=0,91). Відповідно до однотипного наслідування поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala [14, 19], розподіл алелей за поліморфізму Ser_{1369}→Ala є аналогічним до Glu_{23}→Lys.

Серед хворих на інфаркт міокарда за поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala розподіл алельних варіантів становив: мажорні гомозиготи – 40,19% (43 особи), гетерозиготи – 43,93% (47 осіб), мінорні гомозиготи – 15,89% (17 осіб). Розподіл генотипів відповідав закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,47, P=0,49). За критерієм χ^2 між групами хворих на інфаркт міокарда та практично здорових людей значних відмінностей не виявилося (χ^2=0,191, P=0,909).

Генотипування хворих на гостру серцеву недостатність, яка розвинулася внаслідок інфаркту міокарда, виявило, що за поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala розподіл алельних варіантів був таким: мажорні го-

Табл.1 Частота алельних поліморфізмів Glu_{23}→Lys (rs5219) гена KCNJ11 та Ser_{1369}→Ala (rs757110) гена ABCC8 в українській популяції у практично здорових людей, хворих на інфаркт міокарда, гостру та хронічну серцеву недостатність, та у підлітків з діагнозом артеріальна гіпертензія.

Поліморфізми: Glu_{23}→Lys, Ser_{1369}→Ala	Практично здорові люди		Групи хворих людей							
			Інфаркт міокарда		Гостра серцева недостатність		Хронічна серцева недостатність		Артеріальна гіпертензія	
Генотип	n=98	%	n=107	%	n=96	%	n=99	%	n=104	%
Glu/Glu, Ser/Ser	37	37,76	43	40,19	40	41,67	43	43,43	43	41,35
Glu/Lys, Ser/Ala	46	46,94	47	43,93	41	42,71	44	44,44	48	46,15
Lys/Lys, Ala/Ala	15	15,31	17	15,89	15	15,63	12	12,12	13	12,5
Відповідність закону Харді-Вайнберга	χ^2=0,01, p=0,91		χ^2=0,47, p=0,49		χ^2=0,67, p=0,41		χ^2=0,02, p=0,89		χ^2=0,00, p=0,94	
Критерій χ^2 порівняно з ПЗЛ			χ^2=0,191, p=0,909		χ^2=0,384, p=0,825		χ^2=0,823, p=0,663		χ^2=0,458, p=0,795	

Примітка: ПЗЛ - практично здорові люди.

мозиготи – 41,67% (40 осіб), гетерозиготи – 42,71% (41 особа), мінорні гомозиготи – 15,63% (15 осіб) і відповідав закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,67, P=0,41). Проте значних відмінностей за критерієм χ^2 в групі хворих та практично здорових людей не знайдено (χ^2=0,384, P=0,825).

У хворих на хронічну серцеву недостатність за цих поліморфізмів частота алелей мала такий вигляд: мажорні гомозиготи – 43,43% (43 особи), гетерозиготи – 44,44% (44 особи), мінорні гомозиготи – 12,12% (12 осіб) і відповідала закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,02, P=0,89). За критерієм χ^2 значних відмінностей між цими групами не виявлено (χ^2=0,823, P=0,663).

У підлітків з діагнозом артеріальна гіпертензія за поліморфізмів Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala алельні варіанти розподілялися так: мажорні гомозиготи – 41,35% (43 особи), гетерозиготи – 46,15% (48 осіб), мінорні гомозиготи – 12,50% (13 осіб) і відповідали закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,00, P=0,94). За критерієм χ^2 між групою пацієнтів та практично здорових людей значних відмінностей не знайдено (χ^2=0,458, P=0,795).

Відомо, що активація $K_{АТФ}$-каналів є потужним ендогенним механізмом захисту, особливо у разі зниження доступності кисню та енергоресурсів для нормальної роботи клітини [2, 20]. Важливим регулятором активності цього каналу є нуклеотидфосфати, головним чином АТФ та АДФ. За фізіологічних умов, коли внутрішньоклітинний вміст АТФ має мілімолярні значення, $K_{АТФ}$-канали пригнічені і знаходяться у закритому стані. При зменшенні кількості АТФ, зокрема за патологічних чинників, вищезгадані канали відкриваються і запускають низку компенсаторних та захисних механізмів за рахунок кардіогемодинамічних та метаболічних змін [2, 20-23]. Водночас відомо, що за алельного поліморфізму Glu_{23}→Lys гена KCNJ11 внаслідок зменшеної чутливості Kir6.2-субодиниці каналу до інгібуючої дії АТФ провідність $K_{АТФ}$-каналу може збільшуватися [5, 14]. Отже, за цього поліморфізму канал повинен довше знаходитися у відкритому (активованому) стані, що відповідно має сприяти підвищенню захисних механізмів, у т.ч. зменшенню опору коронарних судин та зниженню системного АТ. Це є досить важливим фактором у патогенезі захворювань осіб, що були прогенотиповані в нашому

досліджені. Виявилося, що серед хворих на хронічну серцеву недостатність та у підлітків з діагнозом артеріальна гіпертензія спостерігається тенденція до зниження частоти поліморфізму Glu_{23}→Lys гена KCNJ11, а саме, зменшується поширення генотипу з мінорною гомозиготою. Тобто серед хворих людей відсоток носіїв протекторного поліморфізму в гомозиготній формі є дещо меншим. Також показано, що у хворих на хронічну серцеву недостатність з генотипом за мінорною гомозиготою поліморфізмів Glu_{23}→Lys гена KCNJ11 та Ser_{1369}→Ala гена ABCC8 за показниками ехокардіографії спостерігаються значно менші патологічні зміни серця [14, 16]. Аналогічний протекторний ефект цих поліморфізмів нами був виявлений і при обстеженні дітей (середній вік 14,3 ± 0,2 роки) з діагнозом артеріальна гіпертензія, що дає змогу припустити генетичну природу підвищення АТ. У носіїв генотипів Glu/Glu і Ser/Ser (мажорні гомозиготи) рівень систолічного АТ виявився достовірно вищим, ніж у носіїв гетерозигот Glu/Lys і Ser/Ala. Подібне достовірне підвищення судинного тиску за генотипу Glu/Glu поліморфізму Glu_{23}→Lys отримав також Zhuang і співав. [15] при обстеженні практично здорових людей та хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Поширення алельного поліморфізму Ile_{337}→Val гена KCNJ11

Розподіл генотипів Ile/Ile, Ile/Val та Val/Val за поліморфізму Ile_{337}→Val (rs5215) гена KCNJ11, що кодує Kir6.2-субодиницю $K_{АТФ}$-каналу, в українській популяції становить 36,6, 46,2 та 17,2 % відповідно [19]. Як і при алельному поліморфізмі Glu_{23}→Lys гена KCNJ11, за поліморфізму Ile_{337}→Val цього самого гена внаслідок зменшеної чутливості Kir6.2-субодиниці $K_{АТФ}$-каналу до інгібуючої дії АТФ може збільшуватися провідність каналу [8, 14]. Отже, при цьому поліморфізмі має підвищуватися резистентність міокарда до патологічних чинників.

У контрольній групі здорових людей генотипи Ile/Ile, Ile/Val та Val/Val за поліморфізму Ile_{337}→Val гена KCNJ11 були у 32, 41 та 17 осіб відповідно. У відсотках це відношення алелей мало такий вигляд: мажорні гомозиготи – 35,56%, гетерозиготи – 45,56%, мінорні гомозиготи – 18,89%. Частота алельних варіантів відповідала закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,36, P=0,55). Серед хворих на інфаркт міокарда розподіл алельних варіантів становив: мажорні гомозиготи – 32,35% (33 особи), гетерозиготи – 50,98% (52 особи), мінорні гомозиготи – 16,67% (17 осіб) і відповідав закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,21, P=0,65).

Табл. 2 Частота алельного поліморфізму Ile_{337}→Val (rs5215) гену KCNJ11 в українській популяції у практично здорових людей, хворих на інфаркт міокарда, гостру та хронічну серцеву недостатність.

Поліморфізм Ile337Val	Практично здорові люди		Групи хворих людей					
			Інфаркт міокарда		Гостра серцева недостатність		Хронічна серцева недостатність	
Генотип	n=90	%	n=102	%	n=93	%	n=98	%
Ile/Ile	32	35,56	33	32,35	35	37,63	40	40,82
Ile/Val	41	45,56	52	50,98	40	43,01	44	44,9
Val/Val	17	18,89	17	16,67	18	19,35	14	14,29
Відповідність закону Харді-Вайнберга	χ^2=0,36, p=0,55		χ^2=0,21, p=0,65		χ^2=1,13, p=0,29		χ^2=0,11, p=0,74	
критерій χ^2 порівняно з ПЗЛ			χ^2=0,569, p=0,753		χ^2=0,126, p=0,939		χ^2=0,946, p=0,623	

Примітка: ПЗЛ - практично здорові люди.

Проте за критерієм χ^2 у групі хворих та практично здорових людей значних відмінностей не знайдено (χ^2=0,569, P=0,753).

Генотипування хворих на гостру серцеву недостатність показало, що за поліморфізму Ile_{337}→Val частота алельних варіантів була такою: мажорні гомозиготи – 37,63% (35 осіб), гетерозиготи – 43,01% (40 осіб), мінорні гомозиготи – 19,35% (18 осіб) і відповідала закону Харді-Вайнберга (χ^2=1,13, P=0,29). Натомість за критерієм χ^2 порівняно з групою практично здорових людей значних відмінностей не виявлено (χ^2=0,126, P=0,939).

У хворих на хронічну серцеву недостатність за цього поліморфізму розподіл генотипів мав такий вигляд: мажорні гомозиготи – 40,82% (40 осіб), гетерозиготи – 44,9% (44 особи), мінорні гомозиготи – 14,29% (14 осіб) і відповідав закону Харді-Вайнберга (χ^2=0,11, P=0,74). Значних відмінностей за χ^2-критерієм в групі хворих та практично здорових людей не знайдено (χ^2=0,946, P=0,623).

Незважаючи на те, що у всіх групах за поліморфізму Ile_{337}→Val розподіл алелей не мав значних відмінностей за критерієм χ^2 слід зазначити тенденцію до зменшення носіїв генотипу з мінорною гомозиготою (Val/Val) у хворих на хронічну серцеву недостатність, а саме, 14,3 % щодо 18,9, 16,7 і 19,4 % в інших групах. Отже, саме у людей з цим захворюванням спостерігалася тенденція до зменшення носіїв протекторного поліморфізму в гомозиготній формі. Також відомо, що у цих хворих з генотипом Val/Val за показниками ехокардіографії спостерігаються значно менші патологічні зміни серця, зокрема, попереджається істотне підвищення маси лівого шлуночка [14].

Таким чином, проведено генотипування 529 мешканців України щодо визначення частоти алельних поліморфізмів Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys та Ser_{1369}→Ala у хворих на інфаркт міокарда, гостру і хронічну серцеву недостатність і первинну артеріальну гіпертензію у підлітків, та показано, що вона не має значних відмінностей за критерієм χ^2 від частоти у клінічно здорових людей. Поширення цих алельних поліморфізмів відповідало закону Харді-Вайнберга.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Р.Б. Струтинский, А.Н. Пархоменко, Л.Г. Воронков, Н.В. Хайтович, Л.И. Мисюра, И.Д. Мазур, В.Е. Досенко

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ILE_{337}→VAL, GLU_{23}→LYS ГЕНА KCNJ11 И SER_{1369}→ALA ГЕНА ABCC8, КОДИРУЮЩИХ $К_{АТФ}$-КАНАЛЫ, У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С целью определения ассоциации частоты аллельных полиморфизмов Ile_{337}→Val и Glu_{23}→Lys гена KCNJ11, и полиморфизма Ser_{1369}→Ala гена ABCC8, кодирующих Kir6.2- и SUR1-субъединицы $К_{АТФ}$-каналов соответственно, с инфарктом миокарда, первичной артериальной гипертензией, острой и хронической сердечной недостаточностью с помощью полимеразной цепной реакции (RT-PCR) проведено генотипирование 529 жителей Украины. Показано, что частота генотипов Glu/Glu и Ser/Ser, Glu/Lys (полиморфизм Glu_{23}→Lys) и генотипов Ser/Ala и Lys/Lys и Ala/Ala (полиморфизм Ser_{1369}→Ala) распределена следующим образом: у 107 больных с инфарктом миокарда – 40,2, 43,9 и 15,9%; у 96 больных острой сердечной недостаточностью – 41,7, 42,7 и 15,6%; у 99 больных хронической сердечной недостаточностью – 43,4, 44,4 и 12,1%; у 104 подростков с первичной артериальной гипертензией – 41,4, 46,2 и 12,5% соответственно. У 98 клинически здоровых людей это распределение было 37,8, 46,9 и 15,3% соответственно. Частота генотипов Ile/Ile, Ile/Val и Val/Val полиморфизма Ile_{337}→Val была такая: у 102 больных с инфарктом миокарда – 32,4, 51,0 и 16,7%; при острой (93 пациентов) и хронической (98 пациентов) сердечной недостаточности – 37,6, 43,0 и 19,4%, и 40,8, 44,9 и 14,3% соответственно. У 90 клинически здоровых людей распределение генотипов Ile/Ile, Ile/Val и Val/Val было 35,56, 45,56 и 18,9% соответственно. Частота аллельных вариантов полиморфизмов Ile_{337}→Val, Glu_{23}→Lys и Ser_{1369}→Ala соответствовала принципу Харди-Вайнберга.

По критерию χ2 значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, исследовано распределение аллельных полиморфизмов $Ile_{337→}$Val, $Glu_{23→}$Lys и $Ser_{1369→}$Ala у больных с инфарктом миокарда, острой и хронической сердечной недостаточностью, первичной артериальной гипертензией у подростков, и показано, что она не имеет значительных отличий от частоты клинически здоровых жителей Украины.

Ключевые слова: аллельный полиморфизм; KCNJ11; ABCC8; Ile_{337}→Val; Glu_{23}→Lys; Ser_{1369}→Ala; $K_{АТФ}$-каналы; инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

R.B. Strutynskyi, O.M. Parkhomenko, L.G. Voronkov, M.V. Khaitovych, L.I. Misiura, I.D. Mazur, V.E. Dosenko

INCIDENCE OF ALLELIC POLYMORPHISMS I337V, E23K OF KCNJ11 GENE AND S1369A OF ABCC8 GENE ENCODING K_{ATP}-CHANNELS, IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION, ARTERIAL HYPERTENSION AND HEART FAILURE

KCNJ11 (Kir6.2) polymorphisms I337V (rs5215) and G23L (rs5219, E23K), and ABCC8 (SUR1) polymorphisms S1369A (rs757110) was genotyped in 529 patients with myocardial infarction, acute and chronic heart failure, in adolescents with primary hypertension, and as control group in clinically healthy subjects of Ukraine population by the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). It was shown that the frequency of genotypes Glu/Glu, Glu/Lys and Lys/Lys of polymorphism E23K, and genotypes Ser/Ser, Ser/Ala and Ala/Ala of polymorphism S1369A was as follows: in 107 patients with myocardial infarction – 40.2, 43.9 and 15.9%; in 96 patients with acute heart failure – 41.7, 42.7 and 15.6%; in 99 patients with chronic heart failure – 43.4, 44.4 and 12.1%; in 104 adolescents with primary hypertension – 41.4, 46.2 and 12.5% respectively. The distribution of these genotypes in the control group in 98 clinically healthy people was 37.8, 46.9 and 15.3% respectively. Inheritance of SNPs E23K and S1369A were linked. The frequency of genotypes Ile/Ile, Ile/Val and Val/Val of polymorphism I337V was as follows: in 102 patients with myocardial infarction – 32.4, 51.0 and 16.7%; in 93 patients with acute heart failure – 37,6, 43,0 and 19,4%; in 98 patients with chronic heart failure – 40,8, 44,9 and 14,3%; in 90 clinically healthy people – 35.6, 45.6 and 18.9% respectively. Incidence of allelic polymorphisms I337V, E23K and S1369A corresponds to Hardy-Weinberg principle. By criterion χ2, no significant differences were found between the groups. Thus, the frequency of allele polymorphisms I337V, E23K, and S1369A in patients with myocardial infarction, acute and chronic heart failure, and primary hypertension in adolescents was determined, and it has been shown that it does not significantly differ from the frequency in clinically healthy residents of Ukraine.

Key-words: allelic polymorphisms; KCNJ11; ABCC8; I337V; E23K; S1369A; K_{ATP} channels; myocardial infarction; heart failure; arterial hypertension.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv;
State Institution «National scientific center «M.D.Strazhesko Institute of Cardiology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv, Ukraine;
Children's Clinical Hospital №6, Kyiv, Ukraine.

REFERENCES

1. Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. Nature. 2006; 440(7083): 470-6.
2. Strutynskyi RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. Fiziol Zh. 2019;65(3): 74-86. [Ukrainian].
3. Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. Pflugers Arch. 2010 Jul;460(2):295-306.
4. Reyes S, Park S, Johnson BD, Terzic A, Olson TM. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. Hum Genet. 2009 Dec;126(6):779-89.
5. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. Kir6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic ß-cell ATP-sensitive K+ channels. Diabetes. 2002;51(3):875-9.
6. Li L, Shi Y, Wang X, Shi W, Jiang C. Single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channels: muscular impact on type 2 diabetes. Diabetes. 2005;54:1592-7.
7. Riedel MJ, Steckley DC, Light PE. Current status of the E23K Kir6.2 polymorphism: implications for type-2 diabetes. Hum Genet. 2005;116:133-45.
8. Riedel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? Diabetes. 2003;52(10):2630-5.
9. Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA, et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. Nat Genet. 2004 Apr;36(4):382-7.
10. Olson TM, Alekseev AE, Moreau C, Liu XK, Zingman LV, Miki T, Seino S, Asirvatham SJ, Jahangir A, Terzic A. KATP channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007 Feb;4(2):110-6.
11. Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. Pflugers Arch. 2010 Jul;460(2):295-306.
12. Smith KJ, Chadburn AJ, Adomaviciene A, Minoretti P, Vignali L, Emanuele E, Tammaro P. Coronary spasm and

acute myocardial infarction due to a mutation (V734I) in the nucleotide binding domain 1 of ABCC9. Int J Cardiol. 2013; 168(4):3506-13.
13. Tester DJ, Tan BH, Medeiros-Domingo A, Song C, Makielski JC, Ackerman MJ. Loss-of-function mutations in the KCNJ8-encoded Kir6.1 K(ATP) channel and sudden infant death syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2011 Oct;4(5):510-5.
14. Strutynskyi RB, Voronkov LG, Nagibin VS, Mazur ID, Stroy D, Dosenko VE. Changes of the echocardiographic parameters in chronic heart failure patients with Ile337val, Glu23lys, and Ser1369Ala polymorphisms of genes encoding the ATP-sensitive potassium channels subunits in the Ukrainian population. Ann Hum Genet. 2018 Sep;82(5):272-9.
15. Zhuang L, Zhao Y, Zhao W, Li M, Yu M, Lu M, Zhang R, Ge X, Zheng T, Li C, Yin J, Yin J, Bao Y, Liu L, Jia W, Liu Y. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. Mol Cell Biochem. 2015 Jun;404(1-2):133-41.
16. Mazur I, Voronkov L, Dosenko V, Strutynskyi R, Gorovenko N. Impact of KCNJ11 gene polymorphisms of ATP-sensitive potassium channel on left ventricular end-diastolic volume and mass in chronic systolic heart failure . Europ J Heart Failure. 2016;18 (1):284.
17. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2002;23:1809-40.
18. Braunwald E, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the american college of cardiology. American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with unstable angina). Circulation. 2000;102:1193-09.
19. Strutynskyi RB, Rovenets RA, Svarychevskyi OV, Dosenko VE. Incidence of allelic polymorphisms of genes encoding subunits ATP-sensitive potassium channels (Ile_{337}→Val and Glu23→Lys KCNJ11 gene, and Ser_{1369}→Ala ABCC8 gene) in the ukrainian population. Fiziol Zh. 2017;63(3):3-8. [Ukrainian].
20. Tinker A, Aziz Q, Li Y. Specterman MATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. Compr Physiol. 2018 Sep 14;8(4):1463-1511.
21. Strutyns'kyĭ RB, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Rovenets' RA, Moĭbenko OO. Cardioprotective effects of flokalin in experiments in vivo: influence on hemodynamic and myocardial lesions in ischemia-reperfusion. Fiziol Zh. 2009;55(5):9-16. [Ukrainian].
22. Strutyns'kyĭ RB, Kotsiuruba AV, Neshcheret OP, Rovenets' RA, Moĭbenko OO. The changes of metabolism in myocardium at ischemia-reperfusion and activating of the ATP-sensitive potassium channels. Fiziol Zh. 2012;58(1):13-26. [Ukrainian].
23. Strutyns'kyĭ RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutyns'ka NA, Iagupols'kyĭ IuL, Sagach VF, Moĭbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. Fiziol Zh. 2013;59(4):16-27. [Ukrainian].

Матеріал надійшов до редакції 21.05.2019