

**ЗВ'ЯЗОК K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ENPP1 З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ ТА ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ****Сумський державний університет (м. Суми)**

Представлену роботу виконано у рамках науково-дослідної теми «Вивчення механізмів кальцифікації судинної стінки», № держ. реєстрації 0112000773.

**Вступ.** Ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза І (ENPP1) – фермент, який каталізує гідроліз 5'-фосфодієфірних зв'язків у структурі аденілових нуклеотидів (АТФ) з утворенням аденозин монофосфату (АМФ) та пірофосфату (PPi). Утворення АМФ під дією цього ензиму також відбувається як результат гідролітичного розщеплення фосфодієфірного зв'язку у складі цАМФ [7;9]. ENPP1 регулює кальцифікацію м'яких тканин і мінералізацію кісток. Вперше ген ENPP1 було ідентифіковано Takahashi T. et al. в 1970 році як поверхневий маркер плазматичних клітин (PC-1) із лімфоцитів мишей [18]. Ген ENPP1 розташований у 6 хромосомі (6q22–23q), має 25 екзонів і 24 інтрони [14]. Мутації у цьому гені асоційовані з ідеопатичною кальцифікацією артерій у дітей [6], кальцифікацією поздовжньої зв'язки хребта [12], резистентністю до інсуліну [13].

Сьогодні відомо близько 2 тисяч одонуклеотидних поліморфізмів гена ENPP1 людини. Досліджувався їхній зв'язок з цукровим діабетом 2 типу [4;11], ожирінням [11], остеоартритом [16], хронічним вірусним гепатитом С [17], гіпофосфатемічним рахітом [10]. Лише в деяких працях вчені звернули увагу на асоціацію поліморфізмів гена ENPP1 з ураженнями серцево-судинної системи [5;8;19]. Найбільш вивченим є поліморфізм 4-го екзону K121Q. Вплив цього одонуклеотидного поліморфізму на розвиток гострого коронарного синдрому в осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском у слов'янських популяціях не вивчався.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації одного з алельних поліморфізмів гена ENPP1, K121Q, з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) в осіб з нормальними та підвищеними показниками артеріального тиску.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використано венозну кров 118 хворих з ГКС (22,0% жінок і 78,0% чоловіків) середнім віком  $55,91 \pm 0,89$  роки, яких було шпиталізовано у кардіологічне відділення Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних

досліджень згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, а також відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [2;3]. Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, запису електрокардіограм, вимірювання артеріального тиску та дослідження ряду біохімічних показників крові.

Величини показників різних видів тисків у пацієнтів із ГКС та осіб контрольної групи подано в **табл. 1**. Як впливає з наведених даних, існує достовірна різниця між показниками АТ сист., АТ діаст., АТ пул. і АТ сер. у хворих із ГКС і в осіб контрольної групи ( $P < 0,001$ ).

Визначення K121Q (rs1044498) поліморфізму гена ENPP1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

**Таблиця 1****Величини показників різних видів тисків у пацієнтів із ГКС та осіб контрольної групи**

Показники	Хворі з ГКС (n=118)	Контрольна група (n=110)	P
АТ сист., мм рт. ст.	140,8±1,7	124,6±1,0	<0,001
АТ діаст., мм рт. ст.	89,5±0,9	80,2±0,7	<0,001
АТ пул., мм рт. ст.	51,3±1,0	44,4±0,7	<0,001
АТ сер., мм рт. ст.	106,6±1,1	95,0±0,7	<0,001

**Примітка:** n – кількість пацієнтів, АТ сист. – артеріальний тиск систолічний, АТ діаст. – артеріальний тиск діастолічний, АТ пул. – артеріальний тиск пульсовий, АТ сер. – артеріальний тиск середній, P – статистична значимість відмінностей.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі -20°C. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт K121Q поліморфізму, проводили за

допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) 5' STGTGTTCACTTTGGACATGTTG 3' і зворотного (antisense) – 5' GACGCTGGAAGATACCAGGCTG 3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази ("Thermo Scientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента 4-го екзону складалася з 33 циклів: денатурація – 94°C (50 с), гібридизація праймерів – 64,5°C (45 с) і елонгація – 72°C (1 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 5 ОД рестриктази Eco471 (Avall) ("Thermo Scientific", США) у буфері R такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ хлориду магнію 100 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 43213-й позиції гена ENPP1 аденіну перешкоджає рестрикції, а при заміні аденіну на цитозин рестриктаза Eco471 розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 238 п. о) на два фрагменти: 148 і 90 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена ENPP1 після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за  $\chi^2$ -критерієм і за t-критерієм Стьюдента. Значення  $P < 0,05$  вважали достовірним.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Генотипування хворих із ГКС за K121Q поліморфізмом гена ENPP1 дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена у пацієнтів з нормальними та підвищеними показниками артеріального тиску.

Розподіл частот алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q у хворих із ГКС з нормальним тиском та артеріальною гіпертензією подано в **табл. 2**. З отриманих результатів видно, що не існує достовірної різниці у співвідношенні алельних варіантів за даним поліморфізмом в осіб хворих із ГКС з артеріальною гіпертензією та пацієнтів з нормальними показниками артеріального тиску ( $P=0,749$ ).

У **табл. 3** наведено показники АТ сист., АТ діаст., АТ пул. та АТ сер. у практично здорових осіб і хворих із ГКС залежно від варіантів генотипу за K121Q поліморфізмом гена ENPP1. Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що в осіб контрольної групи з різними варіантами генотипів (K/K і K/Q+Q/Q) значення АТ пул. достовірно відрізнялися.

Так, у здорових індивідуумів з K/K генотипом АТ пул. дорівнював  $43,4 \pm 0,8$  мм рт ст, а з K/Q і Q/Q –  $47,2 \pm 1,6$  мм рт ст. ( $P=0,024$ ). У хворих з ГКС, що мали різні генотипи за K121Q поліморфізмом гена ENPP1, достовірної різниці у величині АТ пул. виявлено не було ( $P=0,601$ ). Достовірних відмінностей у значеннях АТ сист., АТ діаст., АТ сер. як серед осіб

Таблиця 2

**Частота генотипів за K121Q поліморфізмом гена ENPP1 у хворих із ГКС з нормальним тиском та артеріальною гіпертензією**

Генотип		Артеріальна гіпертензія (-)	Артеріальна гіпертензія (+)
K/K	n	30	49
		65,2%	68,1%
K/Q+Q/Q	n	16	23
		34,8%	31,9%
Разом	n	46	72
		100%	100%

$\chi^2=0,102$ ;  $P=0,749$

контрольної групи, так і серед хворих із ГКС, що були носіями різних генотипів за вивченим поліморфізмом, виявлено не було.

Інші результати були отримані, коли аналіз проводився між групами порівняння. Хворі з ГКС – гомозиготи за основним алелем (K/K) – мали достовірно вищий АТ пул., ніж практично здорові особи:  $50,9 \pm 1,1$  мм рт. ст. проти  $43,4 \pm 0,8$  мм рт. ст. ( $P < 0,0001$ ). У здорових індивідуумів з генотипом K/K показник АТ сист. дорівнював  $123,9 \pm 1,1$  мм рт ст., а у хворих із ГКС –  $140,0 \pm 1,9$  мм рт ст. ( $P < 0,0001$ ). Значення АТ діаст. в групах порівняння з генотипом K/K складало  $80,4 \pm 0,8$  мм рт ст. і  $89,2 \pm 1,0$  мм рт ст.

Таблиця 3

**Показники артеріального тиску (АТ) у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за K121Q поліморфізмом гена ENPP1 ( $M \pm m$ )**

Показники		K/K	K/Q+Q/Q	F	$P_1$
АТ сист.	Контроль	$123,9 \pm 1,1$ (83)	$126,9 \pm 2,0$ (27)	0,261	0,184
	ГКС	$140,0 \pm 1,9$ (79)	$142,3 \pm 3,3$ (39)	4,772	0,560
	$P_2$	$< 0,0001$	0,0007		
АТ діаст.	Контроль	$80,4 \pm 0,8$	$79,6 \pm 1,4$	0,590	0,630
	ГКС	$89,2 \pm 1,0$	$90,1 \pm 1,8$	0,054	0,636
	$P_2$	$< 0,0001$	$< 0,0001$		
АТ пул.	Контроль	$43,4 \pm 0,8$	$47,2 \pm 1,6$	0,497	0,024
	ГКС	$50,9 \pm 1,1$	$52,1 \pm 2,2$	4,668	0,601
	$P_2$	$< 0,0001$	0,1032		
АТ сер.	Контроль	$94,9 \pm 0,8$	$95,4 \pm 1,5$	0,017	0,781
	ГКС	$106,1 \pm 1,3$	$107,5 \pm 2,1$	1,350	0,581
	$P_2$	$< 0,0001$	$< 0,0001$		

**Примітка:** F – критерій Фішера,  $P_1$  і  $P_2$  – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу ( $P_1$ ) і між контролем та ГКС за t-критерієм Стьюдента ( $P_2$ ). У дужках – кількість пацієнтів.

відповідно ( $P < 0,0001$ ). Також виявилась достовірна різниця між показниками АТ сер. у осіб із генотипом К/К:  $94,9 \pm 0,8$  мм рт ст. у контролі й  $106,1 \pm 1,3$  мм рт ст. у пацієнтів з ГКС ( $P < 0,0001$ ).

У пацієнтів із генотипами К/К і К/К за К121Q поліморфізмом гена ENPP1 спостерігались схожі результати, за виключенням пульсового АТ. У носіїв мінорного алелю показник АТ сист. дорівнював  $126,9 \pm 2,0$  мм рт ст. у контролі і  $142,3 \pm 3,3$  мм рт ст. у хворих ( $P = 0,0007$ ). Величина АТ діаст. у групах порівняння дорівнювала  $79,6 \pm 1,4$  мм рт ст. і  $90,1 \pm 1,8$  мм рт ст. відповідно ( $P < 0,0001$ ). У здорових осіб і хворих із ГКС, що були носіями мінорного алелю, показники АТ пул. достовірно не відрізнялись і дорівнювали  $47,2 \pm 1,6$  мм рт ст. і  $52,1 \pm 2,2$  мм рт ст. відповідно ( $P = 0,1032$ ).

Суть алельного поліморфізму К121Q полягає в тому, що у 43213-й позиції гена ENPP1 (4-й екзон) азотиста основа аденін заміщена на цитозин. Це викликає заміну лізину на глютамін у 121-му положенні молекули ENPP1. Зміна первинної структури білкових молекул може виявляти себе різноманітними функціональними порушеннями. У разі ENPP1 можна чекати змін тих відомих ефектів білка, що пов'язані з його антикальциногенними властивостями.

У проведених нами дослідженнях показники АТ сист. і АТ діаст. у групі практично здорових осіб, що мали різні генотипи (К/К, К/К і К/К), достовірно не відрізнялися. До подібних висновків прийшли й Philip Eller et al., досліджуючи значення артеріального тиску у пацієнтів із різними генотипами за поліморфізмом К121Q гена ENPP1, що були хворі на термінальну ниркову недостатність з проявами артеріальної кальцифікації в австрійській популяції [5].

У роботі Vacci S. et al. при дослідженні величин тисків у мешканців Італії, що були носіями різних генотипів за поліморфізмом К121Q гена ENPP1, було виявлено достовірну різницю у значеннях АТ пул. і АТ сист. [1]. АТ пул. у осіб з генотипом К/К дорівнював  $45,1 \pm 0,3$  мм рт ст., К/К –  $46,3 \pm 0,4$  мм рт ст., К/К –  $49,5 \pm 1,4$  мм рт ст. ( $P = 0,0012$ ). У даній групі показник АТ сист. дорівнював відповідно –  $125,7 \pm 0,4$  мм рт ст.,  $126,7 \pm 0,6$  мм рт ст. і  $131,0 \pm 1,9$  мм рт ст. ( $P = 0,017$ ). Різниця у значеннях АТ діаст. серед представників різних генотипів виявлено не було. При поділі пацієнтів на групи в залежності від місця проживання та наявності супутніх хвороб (ожиріння, артеріальна гіпертензія) були отримані такі дані. У мешканців Calabria, що мали артеріальну гіпертензію, на відміну від популяції в цілому, жоден з вивчених видів тисків достовірно не відрізнявся у осіб з різними генотипами. Так само у пацієнтів Sicily з

інсулінорезистентністю, які не мали ожиріння, показники АТ сист., АТ діаст. і АТ пул. у осіб з різними генотипами достовірно не відрізнялися. Інші дані отримали автори щодо мешканців Sicily з інсулінорезистентністю, що мають ожиріння. Показник АТ пул. у цих хворих з генотипом К/К становив  $43,8 \pm 0,4$  мм рт ст., К/К –  $44,6 \pm 0,7$  мм рт ст., К/К –  $49,3 \pm 2,3$  мм рт ст. ( $P = 0,026$ ). Значення АТ сист. і АТ діаст. у досліджуваних хворих з різними генотипами достовірно не відрізнялися. У мешканців Gargano серед гомозигот за основним алелем авторами була виявлена достовірна різниця показників АТ пул. ( $P = 0,0008$ ) і АТ сист. ( $P = 0,012$ ). Величина АТ діаст., як і в усіх інших групах пацієнтів, достовірно не відрізнялася.

Shaker O. G. et al. вивчали розподіл алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом К121Q у пацієнтів єгипетської популяції з інфарктом міокарда, які мали супутні патології (цукровий діабет 2 типу і артеріальну гіпертензію) та хворих з інфарктом міокарда, що мали нормальний рівень глюкози в крові і нормальні значення артеріального тиску [15]. Дослідниками було встановлено, що К-алель частіше зустрічається у пацієнтів з інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і підвищеним АТ. Автори зробили висновок, що поліморфізм К121Q гена ENPP1 асоційований з інфарктом міокарда в єгипетській популяції. Хоча вказують, що в більшості інших робіт доведено протективне значення К-алеля у мешканців Єгипту.

**Висновки.** У носіїв мінорного алелю (К/К і К/К) контрольної групи АТ пул. достовірно вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (К/К) ( $P = 0,024$ ). Хворі із ГКС з генотипом К/К мали достовірно вищі значення АТ сист. ( $P < 0,0001$ ), АТ діаст. ( $P < 0,0001$ ) і АТ сер. ( $P < 0,0001$ ), ніж особи контрольної групи. У хворих із ГКС, що були носіями мінорного алелю (К/К і К/К) показники АТ сист. ( $P = 0,0007$ ), АТ діаст. ( $P < 0,0001$ ) і АТ сер. ( $P < 0,0001$ ) достовірно вищі, ніж у здорових індивідумів. Хворі з ГКС, які були гомозиготами за основним алелем (К/К) мали достовірно вищий АТ пул., ніж практично здорові особи ( $P < 0,0001$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Неоднозначні дані щодо впливу різних видів поліморфізму гена ENPP1 на розвиток уражень судин серця свідчать про складність проблеми і зумовлюють необхідність продовжувати дослідження у цьому напрямі. З огляду на це, перспективними мають стати дослідження з вивчення впливу інших одонуклеотидних поліморфізмів гена ENPP1 на розвиток серцево-судинних захворювань.

## Література

1. Bacci S. ENPP1 Q121 variant, increased pulse pressure and reduced insulin signaling, and nitric oxide synthase activity in endothelial cells / S. Bacci, R. Paola, C. Menzaghi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1678–1683.
2. Bertrand M. E. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. E. Bertrand, M. L. Simoons, K. A. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1809–1840.

3. Braunwald E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations / E. Braunwald, E. M. Antman, J. W. Beasley [et al.] // A report of the American college of cardiology. *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1193–1209.
4. Chen M. P. ENPP1 K121Q Polymorphism is not related to type 2 diabetes mellitus, features of metabolic syndrome, and diabetic cardiovascular complications in a Chinese Population / M. P. Chen, F. M. Chung, D. M. Chang [et al.] // *The Review of Diabetic Studies*. – 2006. – Vol. 3 (1). – P. 21–30.
5. Eller P. The K121Q polymorphism of ENPP1 and peripheral arterial disease / P. Eller, W. Schgoer, T. Mueller [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 104–107.
6. Glatz A. C. Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation / A. C. Glatz, B. R. Pawel, D. T. Hsu [et al.] // *Pediatr. Transplant*. – 2006. – Vol. 10. – P. 225–233.
7. Goding J. W. Physiological and pathophysiological functions of the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family / J. W. Goding, B. Grobden, H. Slegers // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. – 2003. – Vol. 1638 (1). – P. 1–19.
8. González-Sánchez J. L. Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome / J. L. González-Sánchez, C. Zabena, M. T. Martínez-Larrad [et al.] // *Clin. Endocrinol*. – 2008. – Vol. 68 (5). – P. 724–729.
9. Johnson K. Inorganic pyrophosphate (PPI) in pathologic calcification of articular cartilage / K. Johnson, R. Terkeltaub // *Front Biosci*. – 2005. – Vol. 10. – P. 988–997.
10. Levy-Litan V. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 Gene / V. Levy-Litan, E. Hershkovitz, L. Avizov [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2010. – Vol. 86 (12). – P. 273–278.
11. Meyre D. ENPP1 K121Q polymorphism and obesity, hyperglycaemia and type 2 diabetes in the prospective DESIR Study / D. Meyre, N. Bouatia-Naji, V. Vatin [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2090–2096.
12. Nakamura I. Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL) / I. Nakamura, S. Ikegawa, A. Okawa [et al.] // *Hum Genet*. – 1999. – Vol. 104 (6). – P. 492–497.
13. Pizzuti A. A Polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance / A. Pizzuti, L. Frittitta, A. Argiolas [et al.] // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48 (9). – P. 1881–1884.
14. Ruf N. The mutational spectrum of ENPP1 as arising after the analysis of 23 unrelated patients with Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI) / N. Ruf, B. Uhlenberg, R. Terkeltaub [et al.] // *Human Mutation*. – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 495–496.
15. Shaker O. G. Association of genetic variants of MTHFR, ENPP1, and ADIPOQ with myocardial infarction in Egyptian patients / O. G. Shaker, M. F. Ismail // *Cell. Biochem. biophys*. – 2014. – Vol. 69 (2). – P. 265–274.
16. Suk E. K. Association of ENPP1 gene polymorphisms with hand osteoarthritis in a Chuvasha population / E. K. Suk, I. Malkin, S. Dahm [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 1082–1090.
17. Takahama Y. Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan / Y. Takahama, H. Uto, S. Kanmura [et al.] // *J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 43 (12). – P. 942–950.
18. Takahashi T. Surface alloantigens of plasma cells / T. Takahashi, L. J. Old, E. A. Boyse // *J. Exp. Med*. – 1970. – Vol. 131. – P. 1325–1341.
19. Wang R. Q. ENPP1/PC-1 Gene K121Q polymorphism is associated with obesity in European adult Populations: evidence from a meta-analysis involving 24 324 subjects / R. Q. Wang, D. H. Zhou, B. Xi [et al.] // *Biomed. Environ. Sci*. – 2011. – Vol. 24 (2). – P. 200–206.

УДК [616. 127-005. 8+616. 831-005. 1]-06:575

**ЗВ'ЯЗОК K121Q ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПІРОФОСФАТАЗА/ФОСФОДІЕСТЕРАЗА 1 (ENPP1) З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ ТА ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ**

**Розуменко І. О., Прасол Д. А., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В.**

**Резюме.** Наведено результати вивчення K121Q поліморфізму гена ENPP1 у 118 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) і 110 здорових індивідумів (контрольна група) з нормальними та підвищеними показниками артеріального тиску. Встановлено, що особи контрольної групи, що є носіями мінорного алелю (K/Q і Q/Q), мають достовірно вищий АТ пул., ніж гомозиготи за основним алелем (K/K). У пацієнтів з ГКС, що мають генотип K/K, величини АТ сист., АТ діаст., АТ пул. і АТ сер. достовірно вищі, ніж у практично здорових осіб. У хворих з ГКС, що є носіями мінорного алеля K/Q і Q/Q, значення всіх видів тисків, крім пульсового, також достовірно вищі, ніж у контролі.

**Ключові слова:** ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза 1, гострий коронарний синдром, поліморфізм генів.

УДК [616. 127-005. 8+616. 831-005. 1]-06:575

**СВ'ЯЗЬ K121Q ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПІРОФОСФАТАЗА/ФОСФОДІЕСТЕРАЗА 1 (ENPP1) С ОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ У ЛИЦЬ С НОРМАЛЬНИМ І ПОВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ДАВЛЕННЯМ**

**Розуменко І. А., Прасол Д. А., Гарбузова В. Ю., Атаман А. В.**

**Резюме.** Приведены результаты изучения K121Q полиморфизма гена ENPP1 у 118 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и 110 здоровых индивидуумов (контрольная группа) с нормальными и

повышенными показателями артериального давления. Установлено, что у лиц контрольной группы, которые являются носителями минорного аллеля (K/Q и Q/Q), показатели АД пул. достоверно выше, чем у гомозигот по основному аллелю (K/K). У пациентов с ОКС, имеющих генотип K/K, величины АД сист., АД диаст., АД пул. и АД ср. достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. У больных с ОКС, носителей минорного аллеля K/Q и Q/Q, значения всех видов давления, кроме пульсового, также достоверно выше, чем в контроле.

**Ключевые слова:** эктонуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1, острый коронарный синдром, полиморфизм генов.

UDC [616. 127-005. 8+616. 831-005. 1]-06:575

### **Association of K121Q polymorphism Ectonucleotide Pyrophosphatase/ Phosphodiesterase 1 (ENPPI) Gene with acute Coronary Syndrome in People with Normal and High Blood Pressure**

**Rozyzhenko I. A., Prasol D. A., Garbuzova V. Yu., Ataman O. V.**

**Abstract. Introduction.** Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1 is an enzyme that in humans is encoded by the ENPP1 gene. This gene is a member of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP) family. The encoded protein is a type II transmembrane glycoprotein comprising two identical disulfide-bonded subunits. This protein has broad specificity and cleaves a variety of substrates, including phosphodiester bonds of nucleotides and nucleotide sugars and pyrophosphate bonds of nucleotides and nucleotide sugars. This protein may function to hydrolyze nucleoside 5' triphosphates to their corresponding monophosphates and may also hydrolyze diadenosine polyphosphates. Mutations in this gene have been associated with idiopathic infantile arterial calcification, ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine, insulin resistance. As the calcification of the atherosclerotic plaque is an untoward prognostic factor of the acute coronary syndrome, the polymorphism of gene ENPP1 can be associated with the disease progression.

**Purpose.** To establish the frequency of allelic variants of the ENPPI gene for K121Q polymorphism in patients with acute coronary syndrome (ACS) in people with normal and high blood pressure.

**Materials and Methods.** We used venous blood of 118 patients with ACS (22% women and 78% men) aged 40 to 73 years (mean age 55.9 ± 0.89 years) who was hospitalized in the cardiology department of Sumy City Clinical Hospital № 1. The control group consisted of 110 patients. Definition of K121Q polymorphism (rs1044498) of ENPPI gene was performed using PCR with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Restriction endonuclease Eco47I (Avall) was used for restriction analysis. Statistical analysis was performed by using the software package SPSS-17. Thus the significance of differences was determined by the  $\chi^2$ -criterion, t-Student's t test. The value of  $P < 0.05$  was considered as significant. Equality of variances was determined by Fisher's exact test.

**Results.** Using the  $\chi^2$ -Pearson criterion did not reveal association between the K121Q polymorphism of ENPPI gene and the development of ACS. Distribution of different types of genotype between patients with ACS and healthy patients did not differ statistically significantly. In the control group compared with its genotype (K/K and K/Q+Q/Q) there is significant difference in pulse blood pressure parameters ( $P = 0,024$ ). In patients with ACS significant difference in terms of pulse blood pressure in the distribution of genotype wasn't found ( $P = 0,601$ ). Other indicators of pressure (SBP, DBP, PBP) in the comparison group depending on the options genotype polymorphism showed no significant difference.

There was a significant difference between the values of the PBP, SBP, DBP, MBP ( $P < 0,0001$ ) in the major-allele carriers in the control group and patients with ACS. Patients with genotypes K/Q and Q/Q revealed similar results, except the index pulse pressure ( $P = 0,1032$ ).

**Conclusion.** Installed the difference in the values of PP (pulse pressure) in the control group with different genotypes ( $P = 0,024$ ). Moreover, patients with genotype K/K, K/Q+Q/Q a significant difference in terms of SBP, DBP, and MBP in the control and patients with ACS. There was a significant difference between the values of pulse pressure in the control group and patients with ACS in carriers of the minor allele ( $P = 0,1032$ ), which is not the index of PBP in patients with genotype K/K ( $P < 0,0001$ ).

**Keywords:** ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase, acute coronary syndrome, allelic polymorphism.

*Рецензент – проф. Гапон С. В.*

*Стаття надійшла 10. 09. 2014 р.*