



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95210** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)  
**C12Q 1/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 07754</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Чумак Анатолій Андрійович (UA),</b> <b>Білий Давид Олександрович (UA),</b> <b>Плескач Гліб Вадимович (UA),</b> <b>Беляєва Надія Володимирівна (UA),</b> <b>Настіна Олена Михайлівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.07.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2014, Бюл.№ 23</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ</b> <b>МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ</b> <b>МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",</b> вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050 (UA)

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб визначення ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у чоловіків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, шляхом дослідження поліморфізму SNP83 гена PDE4D в лімфоцитах периферичної крові. При цьому визначається лише один поліморфізм зазначеного гена та встановлюється як ризик, так і швидкість вірогідного розвитку ІМ: генотип ТТ підвищує ризик ІМ та обумовлює розвиток його в опромінених осіб у більш ранньому віці.

**UA 95210 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема до радіобіології, і може бути використана для прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (ІВ).

В літературі накопичуються дані щодо підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема гострого ІМ, під впливом іонізуючого випромінювання. Ця група мультифакторіальних, асоційованих з атеросклерозом захворювань належить до стохастичних ефектів опромінення, оскільки ризик їх виникнення підвищується залежно від отриманої дози [1]. Відомо, що внесок генетичної компоненти в патогенез ІМ значний. Крім того, генетична схильність - важливий чинник, що зумовлює радіочутливість або, навпаки, радіорезистентність людського організму. При визначенні схильності до ІМ значна увага приділяється генам головного комплексу гістосумісності [2] та поліморфізмам генів (SNP-single nucleotide polymorphism; поліморфізм заміни одного нуклеотиду) - визначальній складовій індивідуальної відповіді організму на фактори довкілля.

Серед можливих генів-мішеней інтерес привертає поліморфізм SNP83 гена фосфодіестерази 4D (PDE4D), яка бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналів, тобто визначає життєздатність кардіоміоцитів в умовах ішемії та безпосередньо впливає на розвиток ІМ [3]. Існує значна кількість методів, присвячених прогнозу ризику розвитку ІМ за наявності певних генетичних маркерів, однак в жодному з них не враховується вплив ІВ, який може модифікувати прояв генетичної схильності [4-7].

Найближчим аналогом корисної моделі є метод визначення, на основі дослідження поліморфізмів гена PDE4D, ризику розвитку іншого захворювання, асоційованого з атеросклерозом, - ішемічного інсульту [8]. За цим методом проводиться генотипування пацієнтів та за наявності певних алелей гена PDE4D (поліморфізми SNP9, SNP42, SNP220) встановлюється схильність до розвитку інсультів у жінок, які не мають артеріальної гіпертензії. До недоліків метода слід віднести обмежений контингент осіб, яким можна визначити ризик захворювання, та відсутність прогнозу віку пацієнтів, в якому розвинеться інсульт.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу визначення ризику розвитку інфаркту міокарда у чоловіків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

Поставлена задача вирішується через отримання генетичного матеріалу з клітин периферичної крові, проведення ампліфікації з набором специфічних праймерів до фрагменту гена PDE4D, рестрикції отриманого продукту реакції та визначення генотипу гена PDE4D за поліморфізмом SNP83. За умов носійства генотипу ТТ ризик розвитку ІМ підвищений, причому ІМ розвивається у більш ранньому віці.

На відміну від найближчого аналога, вибраного за прототип, в даному випадку досліджується не комплекс поліморфізмів, а один поліморфізм SNP83 гена PDE4D, встановлюється не тільки ризик, але і швидкість вірогідного розвитку ІМ, вірогідність прогнозу не залежить від наявності у пацієнтів артеріальної гіпертензії, враховується вплив дії ІВ.

Спосіб визначення ризику розвитку інфаркту міокарда у чоловіків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, був апробований при обстеженні 234 чоловіків, учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Встановлено, що в цій групі генотип ТТ асоційований з ризиком розвитку ІМ (співвідношення шансів,  $OR=2,44$ ; 95 % довірчий інтервал 1,22-4,894;  $p=0,010$ ) та ішемічної хвороби серця в цілому ( $OR=4,24$ ; 95 % довірчий інтервал 1,71-10,53;  $p=0,001$ ). При проведенні мультиваріантного Кокс-регресійного аналізу з урахуванням нерадіаційних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, паління, цукрового діабету) підтверджено незалежний вплив генотипу ТТ на ризик розвитку ІМ ( $p=0,043$ ). За однакової дози зовнішнього опромінення у носіїв генотипу ТТ ІМ розвивався у більш молодому віці порівняно з носіями інших генотипів (медіана 69 років та 79 років, відповідно,  $p=0,031$ ).

В контрольній групі з 82 неопромінених чоловіків, на відміну від опромінених, встановлено, що генотип ТТ є фактором ризику розвитку ІМ лише у віці понад 60 років ( $OR=9,2$ ; 95 % довірчий інтервал, 1,11-15,96,  $p=0,016$ ).

Таким чином, генотип ТТ за геном PDE4D можна розрізняти як незалежний чинник прогнозу розвитку ІМ у чоловіків, які зазнали впливу ІВ.

Дослідження поліморфізму SNP83 гена PDE4D доцільно проводити для визначення ризику розвитку ІМ у осіб, які зазнали або мають зазнати впливу ІВ.

Корисна модель, що заявляється, може бути впроваджена в роботі науково-дослідних інститутів, молекулярно-генетичних лабораторій, медичних закладів, де проводяться обстеження осіб, які мають (або планують мати) контакт з ІВ.

Джерела інформації:

1. Бузунов В.О. Епідеміологія непухлинних захворювань. Учасники ЛНА [Текст] / В.О. Бузунов, В.М. Терещенко, Л.І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської

катастрофи: 1986-2011: монографія / за ред. А.М. Сердюка, В.Г. Бебешка, Д.А. Базики. - Тернопіль: ТДМУ; Укрмедкнига, 2011. - С. 367-379.

2. Лутай М.І. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця [Текст] / М.І. Лутай, Т.І. Гавриленко, Ж.М. Мінченко [та ін.] // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 16, № 2. - С. 245-261.

3. Gregg C.J.  $\beta$ 2-adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 [Text] / C.J. Gregg, J. Steppan, D.R. Gonzalez [et al.] // Anesth. Analg. - 2010. - Vol. 111, № 4. - P. 870-877.

4. Helgadottir A. Susceptibility gene for myocardial infarction and acute coronary syndrome / Helgadottir A., J.R. Gulcher, H. Hakonarson, M.E. Gurney // Patent EP1871908; C07H21/04; C12Q1/68. Application N EP20060749075; application data 30.03.2006.

5. Cha Min Ho. Method for predicting susceptibility to cardiovascular disease using SNP of Klotho genes / Cha Min Ho, Lim Ji Hye, Ko Mi Mi, [et al.] // Patent KR201567; C12N15/11; C12Q1/68. Application N KR20110088722; application data 01.09.2011.

6. Andreenko E... Method for detection of genetic predisposition to developing myocardial infarction in individuals with no clinical implications of ischemic heart disease / E. Andreenko, A. Balatskij, S. Bojtsov [et al.] // Patent RU2011107170; A61P9/10; C12Q1/68; G01N37/00. Application N RU20110107170; application data 28.02.2011.

7. Zvarova J. Method of identifying persons with increased genetic risk of myocardial infarction occurrence / J. Zvarova, I. Mazura, Z. Zdenek [et al.] // Patent CZ303405; C12N15/12; C12Q1/68; G01N33/50. Application N CZ20110000578; application data 14.02.2011.

8. Brophy V. Association of PDE4D allelic variants with stroke // Patent US 7,709,200; C07H21/04; C12Q1/68. Application N11/552,417; application data 24.10.2006.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у чоловіків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що включає дослідження поліморфізму SNP83 гена PDE4D в лімфоцитах периферичної крові, який **відрізняється** тим, що визначається лише один поліморфізм зазначеного гена та встановлюється як ризик, так і швидкість вірогідного розвитку ІМ: генотип ТТ підвищує ризик ІМ та обумовлює розвиток його в опромінених осіб у більш ранньому віці.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601