

Copyright © 2015 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation  
European Journal of Medicine. Series B  
Has been issued since 2014.  
ISSN: 2409-6296  
Vol. 2, Is. 1, pp. 44-53, 2015

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.2.44  
[www.ejournal27.com](http://www.ejournal27.com)



UDC [616.127-005.8+616.831-005.1]-06:575

### Association of A69314G Polymorphism *TNAP* Gene with Acute Coronary Syndrome in Persons of Different Sexes

<sup>1</sup>Inna A. Rozyenko  
<sup>2</sup>Victoriia Yu. Garbuzova  
<sup>3</sup>Alexandr V. Ataman  
<sup>4</sup>Olga A. Obukhova  
<sup>5</sup>Inna A. Forkert

<sup>1-5</sup> Sumy State University, Ukraine  
31, Sanatornaya str. 40018, Sumy  
Department of Physiology and Pathophysiology  
<sup>1</sup>graduate student  
<sup>2</sup>Doctor of Biological science, Professor  
<sup>3</sup>Doctor of Medical science, Professor  
<sup>4</sup>PhD, Assistant Professor  
<sup>5</sup> student  
E-mail: [inchik-27486@yandex.ua](mailto:inchik-27486@yandex.ua)

#### Abstract

A69314G polymorphism (rs3200255) of *TNAP* gene was determined in 118 patients with acute coronary syndrome (ACS) and in 110 persons of the control group. Significant difference in the distribution of polymorphic variants A69314G of the *TNAP* gene among patients with ACS and in the control group was found ( $P = 0,012$ ). Using logistic regression established that carriers of the minor allele A/G+G/G had 2.2 times higher risk suffer from ACS than carriers of the main homozygous A/A alleles. In women, the ratio of allelic variants for the studied polymorphism insignificant ( $P = 0,169$ ). In men with genotype A/G+G/G the risk of acute coronary syndrome was significantly higher than with genotype A/A ( $P = 0,037$ ). In applying the method of logistic regression is proved that men with genotype A/G+G/G risk of ACS had 2,2 times higher than in patients homozygous of main allele (A/A). There is no significant differences between persons of male and female in the control group ( $P = 0,893$ ) and among patients with ACS ( $P = 0,947$ ). There is no association between gender and the development of ACS as in patients homozygotes for main allele A/A ( $P = 0,266$ ) and carriers of minor allele ( $P = 0,653$ ).

Thus, in patients with genotype A/G+G/G for A69314G polymorphism of the *TNAP* gene incidence of acute coronary syndrome was significantly higher than in homozygotes with major allele A/A. There was a significant association between A69314G polymorphism of the *TNAP* gene and development of ACS in males.

**Keywords:** Tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP); acute coronary syndrome (ACS); polymorphism of gene.

## Введение

Тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза – фермент одного из четырех семейств щелочной фосфатазы, который находится в матричных везикулах [1] и играет важную роль в минерализации костей [2] и кальцификации сосудов. Этот изоэнзим у человека кодируется геном TNAP (Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase) [3; 4]. TNAP был открыт в 1923 году Robert Robison, который доказал, что этот энзим принимает участие в скелетной минерализации путем активации неорганического пирофосфата (PPi) в кристаллах гидроксиапатита [5]. Было доказано, что TNAP гидролизует неорганический пирофосфат, создавая в ткани высокую концентрацию неорганического фосфата (Pi), таким образом поддерживая надлежащую минерализацию костной ткани и существенно ускоряя отложение солей кальция [6; 7].

Ген TNAP содержится в 1 (1p36.1-34) хромосоме [8], имеет 12 экзонов и 11 интронов [9]. Первый экзон (Ia, Ib) не кодирующий [10]. Мутации в этом гене ассоциированы с гипофосфатазией [9], нарушением минеральной плотности костной ткани [11], кальцификацией сосудов почек на терминальной стадии почечной недостаточности [6], ростом аксонов нейронов гиппокампа [12].

Сегодня известно около 3500 однонуклеотидных полиморфизмов гена TNAP человека. Наиболее изученными из них являются A69314G (P292P) (rs3200255) и T787C (rs3200254). В большинстве опубликованных работ, посвященных полиморфизму гена TNAP, исследовалась его ассоциация с гипофосфатазией и нарушением минеральной плотности костной ткани. Доказано, что T787C и A69314G полиморфизмы были обнаружены вместе в одной аллели, и они являются неравномерными по сцеплению [13; 14; 15]. Относительно влияния однонуклеотидного A69314G полиморфизма гена TNAP на развитие острого коронарного синдрома в славянской популяции, то эта проблема исследуется нами впервые.

Цель работы. Провести анализ ассоциации A69314G полиморфизма гена TNAP с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у лиц разного пола.

## Материалы и методы

В работе была использована венозная кровь 118 больных с ОКС (22,0% женщин и 78,0% мужчин) средним возрастом  $55,91 \pm 0,89$  года, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Сумской городской клинической больницы № 1.

Исследование проводили с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.) и Приказа МОЗ Украины №690 от 23.09.2009 г. Все пациенты подписали информированное соглашение на участие в исследованиях с последующим забором венозной крови на генетический анализ.

Диагноз острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии устанавливали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических исследований в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, а также в соответствии с рекомендациями европейского и американского обществ кардиологов [16; 17]. Контрольная группа состояла из 110 пациентов, у которых отсутствие сердечно-сосудистой патологии подтверждали путем сбора анамнестических данных, записи электрокардиограмм, измерения артериального давления и исследования ряда биохимических показателей крови. Контрольная группа и группа больных с ОКС не отличались по соотношению лиц разного пола ( $P = 0,294$  за  $\chi^2$ -критерию) и по среднему возрасту ( $P = 0,103$ ) (табл. 1).

Определение A69314G (rs3200255) полиморфизма гена TNAP проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP).

Для генотипирования венозную кровь набирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты ("Sarstedt", Германия), которая служила антикоагулянтом. Кровь замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . ДНК из нее выделяли, используя наборы "Изоген" (Россия). Амплификации участка гена, содержащего сайт A69314G полиморфизма, проводили с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) 5'ССТААТТСТGGGСССАСААА 3'

и обратного (antisense) – 5' CCTTCCACCAGCAAGAAGAA 3'. Для амплификации брали 50–100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 1 мкл 10-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфата магния, 200 мкм смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 20 рМ каждого из праймеров и 1,0 ЕД Taq-полимеразы ("Thermo Scientific", США), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. Амплификация фрагмента 9-го экзона состояла из 30 циклов: денатурация - 94 °С (50 с), гибридизация праймеров – 60,0 °С (45 с) и элонгация - 72 °С (1 мин). Затем 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37° С в течение 18 часов с 3 ЕД рестриктазы BclI (NciI) ("Thermo Scientific", США) в Tango-буфере следующего состава: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ хлорида магния, 100 мМ хлорида калия и 0,1 мг/мл альбумина. Наличие в 69314-й позиции гена TNAP аденина препятствует рестрикции, а при замене аденина на гуанин рестриктаза BclI (NciI) расщепляет амплифицированный участок (длина – 308 п.о) на два фрагмента: 185 и 123 пар оснований.

Амплификаты изученного фрагмента гена TNAP после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, содержащем 10 мкг / мл бромистого этидия. Горизонтальный электрофорез (0,13А; 200V) проводили в течение 25 мин. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора ("Биоком", Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17. При этом достоверность различий определяли по  $\chi^2$ -критерию. Значение  $P < 0,05$  считали достоверным. Отношение шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал рассчитывали с помощью метода логистической регрессии.

### Результаты и их обсуждение

Проверка распределения генотипов по A69314G полиморфизму гена TNAP на соответствие закону Харди-Вайнберга показала, что и в контрольной группе, и у больных с ОКС отклонения от установленного равновесия не были статистически значимыми (табл. 2). Выявлено, что соотношение аллелей в обеих группах не отличается от ожидаемых ( $P > 0,05$ ).

С помощью генотипирования больных с ОКС и пациентов контрольной группы по A69314G полиморфизму гена TNAP было установлено частоту, с которой встречаются отдельные варианты этого гена, а также ее сравнение между группами в целом и по полу.

На рис. 1 приведена частота выявления аллельных вариантов данного полиморфизма у пациентов, которые были объектом исследования. Установлено, что больных с ОКС, гомозигот по основному аллелю (A/A) было 69,5%, а носителей минорного аллеля (A/G+G/G) – 30,5%. Соотношение лиц с генотипом A/A и с генотипом A/G+G/G в контрольной группе составило 83,6% и 16,4% соответственно. Показатель  $P$ , определенный по  $\chi^2$  критерию Пирсона, равен 0,012, что свидетельствует о наличии достоверной разницы в распределении полиморфных A69314G вариантов гена TNAP среди больных с ОКС и контрольной группой.

Применение метода логистической регрессии позволило подтвердить этот вывод. В результате проведенных расчетов было установлено, что риск возникновения ОКС у лиц, которые были носителями минорного аллеля A/G+G/G в 2,2 раза выше, чем у гомозигот по основному аллелю A/A (табл. 3).

Связь A69314G полиморфизма гена TNAP с развитием ОКС у лиц женского и мужского пола отдельно представлены в табл. 4. Как следует из приведенных данных, нет достоверной связи между соотношением аллельных вариантов изучаемого полиморфизма и развитием ОКС у лиц женского ( $\chi^2 = 1,892$ ;  $P = 0,169$ ). У мужчин получены несколько иные результаты. Так, в контрольной группе мужчин с генотипом A/A было 83,3%, а с генотипом A/G+G/G – 16,7%. Соотношение полиморфных вариантов гена TNAP среди больных с ОКС мужского пола составляло 69,6% и 30,4% соответственно. Таким образом, у мужчин носителей минорного аллеля A/G+G/G риск возникновения ОКС достоверно выше, чем у гомозигот по основному аллелю A/A ( $\chi^2 = 4,372$ ;  $P = 0,037$ ).

При применении метода логистической регрессии было подтверждено этот вывод. В результате проведенных расчетов установлено, что риск возникновения ОКС у лиц мужского пола, которые были носителями минорного аллеля A/G+G/G, в 2,2 раза выше, чем у пациентов с A/A генотипом (табл. 5).

Данные генотипирования по A69314G полиморфизму гена TNAP у женщин и мужчин – отдельно у больных с ОКС и у практически здоровых лиц, представлены в табл. 6.

Из полученных результатов следует, что нет достоверной связи между распределением генотипов и полом в контрольной группе ( $\chi^2 = 0,018$ ;  $P = 0,893$ ) и у больных с ОКС ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $P = 0,947$ ).

Наконец, еще один анализ дает основания для вывода о том, что нет связи между полом пациентов и развитием ОКС в зависимости от генотипа A69314G полиморфизма гена TNAP (табл. 7). Так, у гомозигот по основному аллелю (A/A) не выявлено достоверной связи между полом испытуемых индивидуумов и развитием ОКС ( $\chi^2 = 1,237$ ;  $P = 0,266$ ). У носителей минорного аллеля (A/G+G/G) наблюдаются похожие результаты ( $\chi^2 = 0,203$ ;  $P = 0,653$ ).

Суть аллельного полиморфизма A69314G (rs3200255) заключается в том, что в 69314-й позиции гена TNAP (9-й экзон) азотистое основание аденин замещено на гуанин. Данное замещение не приводит к замене пролина на другую аминокислоту в 292-м положении молекулы TNAP и называется «молчаливой мутацией» [13].

В проведенных исследованиях нами было установлено, что соотношение генотипов A/A, A/G и G/G по A69314G полиморфизму гена TNAP среди здоровых лиц составило 83,6%, 14,6% и 1,8% соответственно. Частота минорного аллеля равна 0,09. Другие авторы в своих работах получили несколько иные данные. Так, Mareike Dabisch-Ruthe изучал распределение полиморфных вариантов гена TNAP исследуемого полиморфизма у жителей Германии [18]. По ее результатам соотношение гомозигот по основному аллелю (A/A), гетерозигот (A/G) и гомозигот по минорному аллелю (G/G) в контрольной группе составляло 98%, 1% и 1%. Частота минорного аллеля равна 0,03, что достоверно отличается от группы украинских пациентов ( $P < 0,01$ ). В исследованиях Henthorn P. S. et. al. указали, что частота минорного аллеля в северо-американской популяции равна 0,31. Гомозигот по основному аллелю A/A было 49 (69%), а носителей минорного аллеля A/G+G/G – 22 (31%) соответственно [15]. Также выявлено достоверное отличие в распределении генотипов среди украинцев и жителей Северной Америки ( $P < 0,05$ ). В работе Goseki-Sone M. et. al. обнаружили, что пациентов японской популяции, гомозигот с генотипом A/A, было 50,3% (252 пациента), а лиц с генотипом A/G+G/G – 49,7% (249 пациента) [14]. Таким образом, в распределении аллельных вариантов по исследуемому полиморфизму среди жителей Украины и Японии также выявлено достоверное отличие ( $P < 0,01$ ).

Данные по распределению аллельных вариантов A69314G полиморфизма гена TNAP у больных с острым коронарным синдромом в славянских популяциях отсутствуют. При обзоре литературы таких данных и в других популяциях также не было выявлено. Нами было установлено следующее соотношение генотипов A/A и A/G+G/G у больных с ОКС: 69,5% и 30,5% соответственно. Показатель  $P$ , рассчитанный по  $\chi^2$  критерию Пирсона, равен 0,012, что позволило сделать вывод о наличии достоверной связи между изученным полиморфизмом и ОКС.

### Выводы

У носителей минорного аллеля (A/G+G/G) по A69314G полиморфизму гена TNAP частота развития ОКС достоверно выше, чем у гомозигот по основному аллелю A/A. Выявлена достоверная связь между A69314G полиморфизмом гена TNAP и развитием ОКС у лиц мужского пола.

### Благодарности

Представленная работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы «Роль полиморфизма генов в развитии патологических состояний и заболеваний», № 0114U006297.

### Примечания:

1. Hsu H. H. Calcification of isolated matrix vesicles and reconstituted vesicles from fetal bovine cartilage / H. H. Hsu, H. C. Anderson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978. Vol. 75. P. 3805–3808.
2. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L.Hessle, K.A. Johnson, H.C. Anderson et al. // PNAS. 2002. Vol. 14(9). P. 9445–9449.

3. Millán J. L. The Role of Phosphatases in the Initiation of Skeletal Mineralization / J.L. Millán // *Calcif Tissue Int.* 2013. Vol. 93(4). P. 299–306.
4. Yang H. Characterization of Six Missense Mutations in the Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNSALP) Gene in Chinese Children with Hypophosphatasia / H. Yang, L. Wang, J Geng et al. // *Cell Physiol Biochem.* 2013. Vol. 32. P. 635–644.
5. Whyte M.P. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia / M.P. Whyte // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol 1192. P. 190–200.
6. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease / H.Orimo // *J Nippon Med Sch.* 2010. Vol. 77. P. 4–12.
7. Zhang Y. Investigation of the role of ENPP1 and TNAP genes in chondrocalcinosis / Y. Zhang, M.A. Brown, C. Peach // *Rheumatology.* 2007. Vol. 46. P. 586–589.
8. Hofmann C. Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia / C. Hofmann, J. Liese, T. Schwarz et al. // *Bone.* 2013. Vol. 55. P. 150–157.
9. Mornet E. Hypophosphatasia / E. Mornet // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008. Vol. 22 (1). P. 113–127.
10. Zimmermann H. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases / H. Zimmermann, M. Zebisch, N. Sträter // *Purinergic Signalling.* 2012. Vol. 8. P. 437–502.
11. Sogabe N. Associations between serum bone-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameters, and functional polymorphisms of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese population / N. Sogabe, R. Tanabe, M. Haraikawa et al. // *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013. Vol. 22 (1). P. 160–165.
12. Díez-Zaera M. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes axonal growth of hippocampal neurons / M. Díez-Zaera // *Molecular Biology of the Cell.* 2011. Vol. 22. P. 1014–1024.
13. Mornet E. Hypophosphatasia: The Mutations in the Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene / E. Mornet // *HUMAN MUTATION.* 2000. Vol. 15. P. 113–127.
14. Goseki-Sone M. Functional Analysis of the Single Nucleotide Polymorphism (787T>C) in the Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Associated With BMD / M. Goseki-Sone, N. Sogabe, M. Fukushi-Irie et al. // *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH.* 2005. Vol. 20. P. 773–782.
15. Henthorn P.S. Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia / P.S. Henthorn, M. Raducha, K.N. Fedde et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992. Vol. 89. P. 9924–9928.
16. Braunwald E. 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 / E. Braunwald, E.M. Antman, J.W. Beasley et al. // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1193–1209.
17. 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.
18. Dabisch-Ruthe M. Charakterisierung des Pyrophosphatmetabolismus bei Pseudoxanthoma elasticum / M. Dabisch-Ruthe // *Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften. Bielefeld // Bad Oeynhausen.* 2014. P. 45.

Таблица 1

**Общая клиническая характеристика пациентов с ОКС  
и лиц контрольной группы**

<i>Показатели</i>	<i>Больные с ОКС (n = 118)</i>	<i>Контрольная группа (n = 110)</i>	<i>P</i>
Возраст, года	55,9±0,88	54,0±0,74	0,103
Масса тела, кг	83,6±1,2	74,3±1,1	<0,001
Рост, см	171,6±0,67	165,7±0,97	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,46±0,41	27,14±0,41	0,022
АД сист., мм рт. ст.	140,8±1,7	124,6±1,0	<0,001
АД диаст., мм рт. ст.	89,5±0,9	80,2±0,7	<0,001
АД пул., мм рт. ст.	51,3±1,0	44,4±0,7	<0,001
АД ср., мм рт. ст.	106,6±1,1	95,0±0,7	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	7,9±0,24	5,25±0,07	<0,001

Примечание: n – количество пациентов, ИМТ – индекс массы тела, АД сист. – систолическое артериальное давление, АД диаст. – диастолическое артериальное давление, АД пул. – пульсовое артериальное давление, АД ср. – среднее артериальное давление, P – статистическая значимость отличий

Таблица 2

**Частота генотипов и аллелей по A69314G полиморфизму гена TNAP в  
контрольной группе и у больных с ОКС**

	<i>Контрольная группа</i>	<i>Больные с ОКС</i>
Гомозиготы A/A, n (%)	92 (83,6)	82 (69,5)
Гетерозиготы A/G, n (%)	16 (14,5)	30 (25,4)
Гомозиготы G/G, n (%)	2 (1,8)	6 (5,1)
A-аллель	0,91	0,82
G-аллель	0,09	0,18
$\chi^2$	1,58	2,03
P	> 0,05	> 0,05

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  и P отображают отклонения в каждой группе от равновесия Харди-Вайнберга

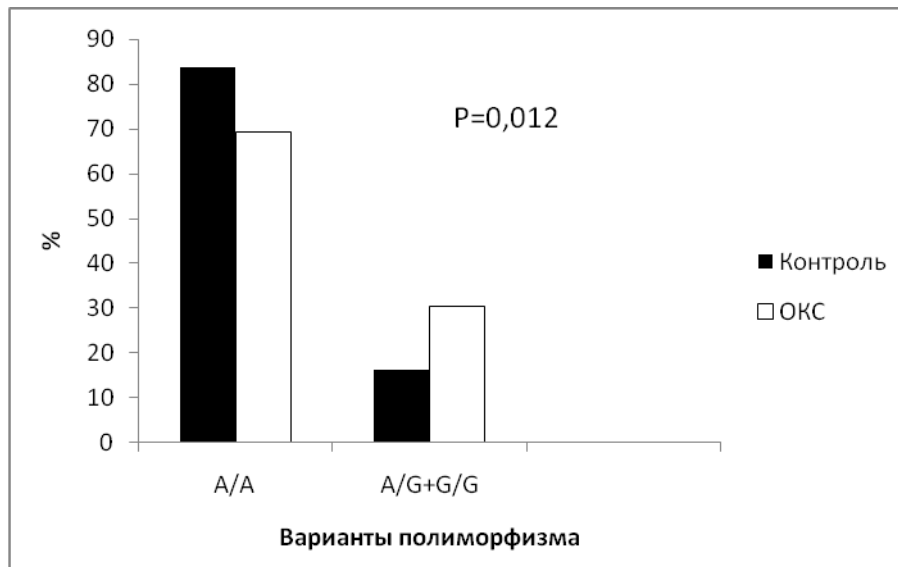


Рис. 1. Частота алельных вариантов по А69314G полиморфизму гена TNAP у больных с ОКС (белые столбики) и в контрольной группе (черные столбики). Р – статистическая значимость отличий показателей по  $\chi^2$ -критерию Пирсона

Таблица 3  
Анализ риска ОКС в зависимости от генотипов по А69314G полиморфизму гена TNAP

Показатель	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижний	95% CI для OR верхний
ОКС	A/G + G/G	0,808	0,326	6,139	0,013	2,244	1,184	4,253

Примечание: сравнение проводилось относительно носителей минорного аллеля (A/G + G/G); CR – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; WS – статистика Вальда; P – статистическая значимость; OR – отношение риска; CI – доверительный интервал

Таблица 4  
Связь А69314G полиморфизма гена TNAP с развитием ОКС у лиц женского и мужского пола

Пол	Генотип		Контроль	ОКС
Женщины	A/A	n	27	18
			84,4%	69,2%
	A/G + G/G	n	5	8
			15,6%	30,8%
	Разом	n	32	26
			100%	100%
$\chi^2 = 1,892; P = 0,169$				
Мужчины	A/A	n	65	64
			83,3%	69,6%

A/G + G/G	n	13	28
		16,7%	30,4%
Разом	n	78	92
		100%	100%
$\chi^2 = 4,372; P = 0,037$			

Примечание: приведена частота генотипов в абсолютных единицах и процентах. P – статистическая значимость отличий между сравниваемыми группами по  $\chi^2$ -критерию.

Таблица 5

**Анализ риска ОКС в зависимости от генотипа по A69314G полиморфизму гена TNAP у женщин и мужчин**

Показатель	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижний	95% CI для OR верхний
Женщины	A/G + G/G	0,875	0,646	1,835	0,175	2,400	0,676	8,517
Мужчины	A/G+G/G	0,783	0,379	4,265	0,039	2,187	1,041	4,598

Примечание: см. табл. 3.

Таблица 6

**Частота генотипов по A69314G полиморфизму гена TNAP у женщин и мужчин в контрольной группе и у больных с ОКС**

Группы пациентов	Генотип		Женщины	Мужчины
Контрольная группа	A/A	n	27	65
			84,8%	83,3%
	A/G+G/G	n	5	13
			15,6%	16,7%
	Вместе	n	32	78
			100%	100%
$\chi^2 = 0,018; P = 0,893$				
Больные с ОКС	A/A	n	18	64
			69,2%	69,6%
	A/G+G/G	n	8	28
			30,8%	30,4%
	Вместе	n	26	92
			100%	100%
$\chi^2 = 0,001; P = 0,947$				

Примечание: см. табл. 4.



Таблица 7

**Частота лиц женского и мужского пола в группах сравнения в зависимости от вариантов генотипа по A69314G полиморфизму гена TNAP**

Генотип	Пол		Контроль	ОКС
A/A	Женщины	n	27	18
			29,3%	22,0%
	Мужчины	n	65	64
			70,7%	78,0%
	Вместе	n	92	82
			100%	100%
$\chi^2 = 1,237; P = 0,266$				
A/G+G/G	Женщины	n	5	8
			27,8%	22,2%
	Мужчины	n	13	28
			72,2%	77,8%
	Вместе	n	18	36
			100%	100%
$\chi^2 = 0,203; P = 0,653$				

Примечание: см. табл. 4.

УДК [616.127-005.8+616.831-005.1]-06:575

**Ассоциация A69314G полиморфизма гена TNAP с острым коронарным синдромом у лиц разного пола**

<sup>1</sup> Инна Александровна Розуменко

<sup>2</sup> Виктория Юрьевна Гарбузова

<sup>3</sup> Александр Васильевич Атаман

<sup>4</sup> Ольга Анатолиевна Обухова

<sup>5</sup> Инна Александровна Форкерт

<sup>1-5</sup> Сумский государственный университет, Украина

40018, Сумы, ул. Санаторная, 31

Медицинский институт

<sup>1</sup> аспирант

<sup>2</sup> доктор биологических наук, профессор

<sup>3</sup> доктор медицинских наук, профессор

<sup>4</sup> кандидат биологических наук, ассистент кафедры

<sup>5</sup> студент

E-mail: inchik-27486@yandex.ua

**Аннотация.** Представлены результаты определения A69314G (rs3200255) полиморфизма гена TNAP у 118 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и 110 лиц контрольной группы. Выявлено достоверную разницу в распределении полиморфных A69314G вариантов гена TNAP среди больных с ОКС и лиц контрольной группы ( $P = 0,012$ ). В результате проведения расчетов методом логистической регрессии установлено, что у носителей минорного аллеля (A/G+G/G) риск развития ОКС в 2,2 раза выше, чем у

гомозигот по основному аллелю (A/A) (OR = 2,244; P = 0,013). Не выявлено достоверной связи между генотипом по A69314G полиморфизму гена TNAP и развитием ОКС у лиц женского пола (P = 0,169). У мужчин с генотипом A/G+G/G риск возникновения ОКС достоверно выше, чем с генотипом A/A (P = 0,037). При применении метода логистической регрессии доказано, что у мужчин с генотипом A/G+G/G риск развития ГКС в 2,2 раза выше, чем у пациентов гомозигот по основному аллелю A/A. Нет достоверной связи между распределением генотипов по исследуемому полиморфизму и полом пациентов как в контрольной группе (P = 0,893), так и среди больных с ОКС (P = 0,947). Нет связи между полом пациентов и развитием ОКС как у гомозигот по основному аллелю A/A (P = 0,266), так и у носителей минорного аллеля (P = 0,653).

Таким образом, у лиц с генотипом A/G+G/G по A69314G полиморфизму гена TNAP частота развития ОКС достоверно выше, чем у гомозигот по основному аллелю A/A. Выявлена достоверная связь между A69314G полиморфизмом гена TNAP и развитием ОКС у лиц мужского пола.

**Ключевые слова:** тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза (TNAP); острый коронарный синдром (ОКС); полиморфизм генов.