

# Молекулярно-генетичний аналіз гіпертрофії міокарда в шахтарів вугільних шахт України

М.Г. Ілляш<sup>2</sup>, Т.А. Андрущенко<sup>1</sup>, А.В. Басанець<sup>1</sup>, Л.В. Долінчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», Київ

<sup>2</sup> ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертрофія лівого шлуночка, молекулярно-генетичні маркери, артеріальна гіпертензія, шахтарі

У структурі професійної захворюваності шахтарів України перше місце посідають хвороби органів дихання, перебіг яких часто ускладнюється хворобами системи кровообігу (ХСК).

З 2000 до 2005 р. від артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні померли на робочих місцях 168 працівників шахт, що на 12 % перевищує кількість загиблих під землею від вибухів газу і пилу [1, 3]. Висока поширеність ХСК у шахтарів пов'язана з тим, що виробки стають дедалі глибшими і шахтарям доводиться працювати в умовах впливу несприятливих виробничих факторів, таких як вугільно-порідний пил, вібрація, шум, важкі фізичні навантаження, небезпека аварійної загрози, несприятливий температурний режим, які погіршують перебіг ХСК [1].

У низці досліджень виявлено етнічну і сімейну схильність до розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яка може передувати розвитку АГ [2, 4]. У генезі ГЛШ особлива роль належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). На думку багатьох авторів, катехоламіни та ангіотензин II – це основні молекулярні месенджери, що визначають розвиток ГЛШ при АГ [12, 14]. За даними популяційного дослідження, поширеність ГЛШ у чоловіків з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) становить 14 %, а у чоловіків з АГ – 25 % [7].

Ремоделювання міокарда – процес, що поєднує комплекс молекулярних і клітинних механізмів, які призводять до суттєвих змін у структурі, функції та фенотипі міокарда [4]. Найбільш часта причина ремоделювання міокарда – механічне перенавантаження внаслідок

АГ. За результатами Фремінгемського дослідження ризик розвитку серцевої недостатності (СН) за наявності ГЛШ зростає у 15 разів [7]. Відзначено, що у хворих на АГ за наявності ехокардіографічних критеріїв ГЛШ ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у 4 рази вищий порівняно з хворими на АГ без ГЛШ [14]. Найголовніший метод оцінки ремоделювання – безпосереднє вимірювання розміру і форми серця. Однак унаслідок технічної недосконалості багатьох методик існує значна варіабельність інтерпретації отриманих даних. Тільки 38 % пацієнтів зі встановленою ГЛШ за допомогою М-режиму ехокардіографії мають електрокардіографічні ознаки ГЛШ, і у 50 % з них зазначені ознаки спостерігаються на рентгенограмі органів грудної клітки. Важливе значення має геометрична модель ГЛШ, яка визначається профілем хронічного гемодинамічного перенавантаження [4, 14]. Таким чином, необхідна молекулярно-генетична і клінічна деталізація ефектів РААС у виявленні шляхів формування ГЛШ. Проблема ремоделювання стала суто практичною, оскільки вплив на його процеси є визначальним щодо прогнозу та перебігу ХСК у пацієнтів із СН [2, 3].

Мета дослідження – розробити нові сучасні методи первинної профілактики розвитку гіпертрофії лівого шлуночка при хворобах системи кровообігу в шахтарів.

## Матеріал і методи

Обстежено 93 шахтарів основних підземних професій вугільних шахт України (вік – у середньому (49,2±5,2) року, підземний стаж – у серед-

ньому (20,8±4,2) року). Для порівняльного аналізу сформовано дві групи: дослідну і контрольну. До дослідної групи увійшли гірники з ХСК (n= 46). Контрольну групу становили шахтарі без ХСК (n=47), зіставні з особами дослідної групи за віком, стажем та умовами праці. Загальну клінічну характеристику обстежених наведено в табл. 1.

Діагноз ХСК і наявність ГЛШ було верифіковано в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» за даними ехокардіографії із застосуванням ехокардіографа Sonoline Omnia Ultrasound Imaging System (Siemens, Німеччина).

Масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) розраховували за формулою ASE – cube з урахуванням критеріїв PENN і стандартної формули R. Devereux. Для коректного розрахунку індексу ММ ЛШ (ІММ ЛШ) та його правильного аналізу вираховували площу поверхні тіла. За отриманими розрахунками оцінювали геометрію лівого шлуночка (ЛШ). Нормальній геометрії ЛШ (для чоловіків) відповідає ІММ ЛШ, який не перевищує 125 г/м<sup>2</sup> при відносній товщині стінки ЛШ (ВТС ЛШ) менше 0,45. ІММ ЛШ при концентричному ремоделюванні ЛШ перевищує 125 г/м<sup>2</sup> (для чоловіків) при ВТС ЛШ більше 0,45; при ексцентричній ГЛШ ІММ ЛШ перевищує 125 г/м<sup>2</sup> (для чоловіків) при ВТС ЛШ менше 0,45). За ІММ ЛШ оцінювали ступінь ГЛШ: 125–151 г/м<sup>2</sup> – легкий ступінь ГЛШ; 52–172 г/м<sup>2</sup> – помірний; 173 г/м<sup>2</sup> та більше – тяжкий.

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з лейкоцитів периферичної крові. Методом класичної полімеразної ланцю-

гової реакції визначали генотипи AGT, AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Візуалізацію продуктів ампліфікації та гідролітичного розщеплення фрагментів ДНК за генами AGT, AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR здійснювали у 2,5 % агарозному гелі.

Для статистичного аналізу використовували стандартний метод хі-квадрату ( $\chi^2$ ) та відношення шансів (ВШ), для визначення достовірності відмінностей у розподілі генотипів у процесі розвитку АГ, ГЛШ та ремоделювання обчислення проводили за допомогою статистичної програми Statistica 6.0.

## Результати та їх обговорення

На сьогодні один із поширених методів діагностики та об'єктивізації діагнозу ХСК – ехокардіографія, за допомогою якої досліджують стан скорочувальної і насосної функції серця, розміри і масу його відділів. У групі шахтарів, хворих на АГ та ІХС, середнє значення ММ ЛШ більше, ніж у шахтарів контрольної групи, на 59 г/м<sup>2</sup>, що в середньому на 20 % перевищує значення нормальної ММ ЛШ. Збільшення ММ ЛШ обумовлює наявність ГЛШ, про ступінь якої можливо судити за розрахованим ІММ ЛШ: якщо він менший за 125 г/м<sup>2</sup>, це вказує на відсутність ГЛШ, яка є незалежним фактором ризику розвитку СН, ІХС, шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [7]. У нашому дослідженні не реєстрували ГЛШ у 13 із 46 шахтарів дослідної групи і 30 із 47 осіб контрольної, що становить (28,3±6,6) і (63,8±7,0) % відповідно. Аналіз показників ММ ЛШ у групах обстежених представлено в табл. 2.

За геометрією ЛШ розрізняють ексцентричну і концентричну ГЛШ. Ексцентрична ГЛШ – це збільшення ММ ЛШ переважно за рахунок збільшення розмірів його порожнини. Концентрична ГЛШ у першу чергу зумовлена збільшенням ММ ЛШ за рахунок потовщення стінок ЛШ при незмінному кінцеводіастичному розмірі. З точки зору прогнозу концентрична ГЛШ гірша за ексцентричну: за даними літератури, ризик розвитку летальних ускладнень за п'ятирічний період становить 30 % [7]. При статистичному аналізі розподілу шахтарів за геометрією ЛШ з'ясувалося, що достовірно частіше ексцентрична ГЛШ була представлена серед шахтарів, хворих на АГ та ІХС, – (31,0±6,8) %,

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп шахтарів

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	контрольній (n=47)	дослідній (n=46)
Вік, роки	46,5±7,3	51,9±7,4
Підземний стаж, роки	20,0±5,8	21,6±6,1
Середній вік дебюту ХСК, роки	–	41,8±7,3
Середній стаж ХСК, роки	–	10,3±4,5
Обтяжений родинний анамнез на ХСК, n	38,3±7,1	67,4±6,9*
АГ, n	–	26
ІХС, n	–	2
Поєднана патологія (АГ та ІХС), n	–	18

**Примітка.** \* – різниця показника достовірна порівняно з таким в обстежених контрольної групи ( $P \leq 0,009$ ).

Таблиця 2

Аналіз показників маси міокарда лівого шлуночка у групах обстежених шахтарів

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	контрольний (n=47)	дослідний (n=46)
ММ ЛШ, г	236,1±19,9	295,1±28,8
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	120,2±7,2	143,6±11,7
ВТС ЛШ, мм	0,37±0,80	0,37±0,80
КДР, мм	5,2±3,2	5,6±3,4
ТМШП, мм	1,01±1,40	1,12±1,50
ТЗС ЛШ, мм	0,97±1,40	1,01±1,40

**Примітка.** Різниця всіх показників недостовірна ( $P>0,05$ ). КДР – кінцеводіастолічний розмір; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки ЛШ.

тоді як у контрольній групі – (16,0±5,3) % ( $\chi^2=9,1$ ;  $P\leq 0,003$ ). Достовірних відмінностей щодо концентричної ГЛШ у дослідній і контрольній групах не виявлено. Також встановлено, що нормальна геометрія ЛШ достовірно частіше представлена серед шахтарів групи контролю (30,0±6,7), порівняно з дослідною групою (13,0±4,9) ( $\chi^2=10,4$ ,  $P\leq 0,001$ ). Визначено асоціації між ексцентричною ГЛШ і ризиком розвитку летальних ускладнень ХСК (ВШ 4,00; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,56–10,44) та концентричною ГЛШ і ризиком розвитку летальних ускладнень АГ та ІХС у дослідній групі відносно контрольної (ВШ 2,09; 95 % ДІ 0,14–60,54).

Ефективна модель молекулярного дослідження – вивчення білкових продуктів генів РААС. Їм належить провідна роль у регуляції АТ і гомеостатичної функції нирок, а також у забезпеченні найважливіших компенсаторних фізіологічних процесів в організмі.

**Поліморфізм M235T гена AGT і ГЛШ.** Ген ангіотензиногену (AGT) локалізується на довгому плечі 1-ї хромосоми в локусі 1q42-43 і складається з п'яти екзонів та чотирьох інтронів. Один із поліморфних варіантів гена AGT – поліморфізм M235→T, у результаті якого в молекулі білка відбувається заміна метіоніну на треонін, обумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції +704 (AGT+704 T > C missense mutation). З даних літератури відомо, що наявність у генотипі мінорного алеля T або генотипу AGT\*TT асоційована з АГ і ГЛШ [11, 12].

**Поліморфізм A1166C гена AT1R і ГЛШ.** У результаті тривалих молекулярних досліджень з'ясовано локалізацію гена ангіотензинового

рецептора 1-го типу (AT1R), який кодує функцію ангіотензинового рецептора 1-го типу до ангіотензину II, він розміщується на довгому плечі 3 хромосоми (3q21-3q25) [11, 12]. У цьому гені найбільш вивченим і фізіологічно значущим є поліморфізм AT1R A1166C, який впливає на функціональну активність зазначеного рецептора. Такий поліморфізм полягає в точковій заміні аденіну на цитозин у позиції 1166. За наявності в генотипі індивідуума мінорного алеля C відзначено підвищену чутливість рецептора до ангіотензину II 1-го типу [6, 14]. Низкою досліджень продемонстровано, що носії алеля C і генотипу AT1R\*CC мають схильність до більш вираженої гіпертрофічної відповіді клітин і розвитку ГЛШ [11].

#### **Поліморфізм C825T гена GNB3 і ГЛШ.**

Близько 80 % первинних месенджерів (гормонів, нейротрансмітерів, нейромодуляторів) взаємодіють зі специфічними рецепторами, пов'язаними з ефекторами через G-білки [5, 8]. Ген GNB3 кодує  $\beta 3$ -субодиницю G-білка і локалізований на хромосомі 12 у ділянці p12, він складається з 11 екзонів та 10 інтронів. Найбільш функціонально значущий олігонуклеотидний поліморфізм GNB3 C825T в екзоні 10 (положення 825 мПНК) [13]. У серцево-судинній системі зазначений поліморфізм первинно впливає на реактивність судин, крім того, він асоційований з ожирінням, вазоконстрикцією та АГ. Також з'ясувалося, що алель T асоційований з низькою активністю реніну при АГ і схильністю до розвитку ГЛШ.

**Поліморфізм K198N гена EDN1 і ГЛШ.** На думку багатьох авторів, дисфункція ендотелію при АГ розвивається в результаті тривалого впливу високого АТ. Водночас на підставі даних про те, що на тлі стабілізації АТ не нормалізується ендотеліальна функція, низка дослідників вважають, що дисфункція ендотелію – це одна із причин розвитку АГ, яка лежить в основі патогенезу багатьох найбільш поширених ХСК [10]. На сьогодні відомо, що поліморфізм EDN1 K198N асоційований зі стимулюванням вазоконстрикції, ІХС, розвитком атеросклерозу, спазму вільцевих судин, інфаркту міокарда, ГЛШ та підвищеним рівнем АТ [15].

**Поліморфізм A1298C гена MTHFR і ГЛШ.** Підвищення рівня гомоцистеїну плазми розглядається як фактор ризику розвитку ХСК, і воно може бути спричинене генетичною ва-

Таблиця 3

Поширеність генотипів за генами AGT, AT1R, GNB3, EDN1 та MTHFR серед шахтарів з ГЛШ

Генотип	Частота виявлення генотипу у групах		
	контрольний (n=17)	дослідний (n=33)	ВШ; 95 % ДІ; P
<i>AGT</i>			
AGT*TT	2 (11,7 %)	5 (15,2 %)*	1,89; 4,17–9,51; P≤0,0001
AGT*MT	12 (70,6 %)	17 (51,5 %)	0,71; 0,50–1,00; P>0,05
AGT*MM	3 (17,7 %)	11 (33,3 %)	1,30; 0,66–2,56; P>0,05
<i>AT1R</i>			
AT1R*CC	2 (11,8 %)	4 (12,1 %)	2,55; 0,52–12,51; P>0,05
AT1R*AC	5 (29,4 %)	8 (24,2 %)	0,96; 0,54–1,70; P>0,05
AT1R*AA	10 (58,8 %)	21 (63,7 %)	0,92; 0,65–1,29; P>0,05
<i>GNB3</i>			
GNB3*TT	0	3 (9,1 %)	1,02; 0,36–2,94; P>0,05
GNB3*CT	5(29,4 %)	18 (54,5 %)	1,44; 0,90–2,31; P>0,05
GNB3*CC	12 (70,6 %)	12 (36,4 %)	0,68; 0,42–1,11; P>0,05
<i>EDN1</i>			
EDN1*TT	0	1 (3,0 %)	2,55; 0,52–12,51; P>0,05
EDN1*GT	3 (17,6 %)	12 (36,4 %)	0,96; 0,54–1,70; P>0,05
EDN1*GG	14 (82,4 %)	20 (60,6 %)	0,92; 0,65–1,29; P>0,05
<i>MTHFR</i>			
MTHFR*CC	2 (11,8 %)	4 (12,2 %)	0,85; 0,28–2,60; P>0,05
MTHFR*AC	6 (35,3 %)	14 (42,3 %)	1,21; 0,72–2,05; P>0,05
MTHFR*AA	9 (52,9 %)	15 (45,5 %)	0,90; 0,60–1,35; P>0,05

**Примітка.** \* – різниця показника достовірна порівняно з таким у контрольній групі (P≤0,0001).

ріацією в гені, що кодує роботу ферменту метилен-тетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Цей ген локалізований на хромосомі 1p36.3 [9]. У літературних джерелах дослідники описують асоціацію підвищеної концентрації гомоцистеїну в крові з розвитком раннього інфаркту міокарда, тромбозу вен і сонних артерій.

**Молекулярно-генетичний аналіз за генами AGT, AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR та асоціації з ГЛШ.** Для вивчення асоціації певних генотипів за генами AGT, AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR з ГЛШ були визначені їх частоти в обстежених шахтарів дослідної і контрольної груп, серед шахтарів з наявною ГЛШ. Отримані значення частот генотипів за генами, що вивчалися, були близькими до популяційних частот, характерних для європеїдів.

У процесі вивчення генотипів за геном AGT у популяції шахтарів виявлено достовірне підвищення частоти мінорних гомозигот у дослідній групі порівняно з контролем – відповідно 5 (15,2 %) і 2 (11,7 %) ( $\chi^2=13,84$ ; P≤0,0001). Це свідчить, що зазначений генотип може бути вико-

ристаний як маркер ризику розвитку ГЛШ у шахтарів вугільних шахт України (табл. 3).

На матеріалі створеного банку ДНК встановлено частоти генотипів за генами AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR у групі шахтарів, хворих на ХСК з ГЛШ (див. табл. 3).

У результаті молекулярно-генетичного аналізу поліморфних варіантів генів AGT, AT1R, GNB3, EDN1 і MTHFR, а також за допомогою методу відношення шансів і використання пошарового аналізу встановлено величини ВШ і визначено генотипи, асоційовані з ризиком розвитку ГЛШ: AGT\*TT (ВШ 1,89; 95 % ДІ 4,17–9,51), AT1R \*CC (ВШ 2,55; 95 % ДІ 0,52–12,51), GNB3\*TT (ВШ 1,02; 95 % ДІ 0,36–2,94), GNB3\*CT (ВШ 1,44; 95 % ДІ 0,90–2,31) та EDN1\*TT (ВШ 2,55; 95 % ДІ 0,52–12,51). Також встановлено генотипи, асоційовані з резистентністю до розвитку ГЛШ, а саме: AT1R\*AC (ВШ 0,96; 95 % ДІ 0,54–1,70), AT1R\*AA (ВШ 0,92; 95 % ДІ 0,65–1,29), GNB3\*CC (ВШ 0,68; 95 % ДІ 0,42–1,11), EDN1\*GT (ВШ 0,96; 95 % ДІ 0,54–1,70), EDN1\*GG (ВШ 0,92; 95 % ДІ 0,65–1,29) та MTHFR\*AA (ВШ 0,90; 95 % ДІ 0,60–1,35) (див. табл. 3).

Таким чином, останніми роками триває пошук нових підходів до первинної профілактики і прогнозування перебігу професійних захворювань на підставі визначення біомаркерів, які обумовлюють індивідуальну схильність до розвитку ХСК. Вивчення генетичної структури населення та пошук молекулярно-генетичних маркерів ризику розвитку ХСК та їх ускладнень вважають найбільш перспективним напрямком профілактики ХСК.

## Висновки

1. Гіпертрофію лівого шлуночка серед шахтарів достовірно частіше реєструють у осіб з хворобами системи кровообігу, ніж без таких ( $\chi^2=10,4$ ;  $P \leq 0,001$ ). Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка достовірно частіше представлена серед шахтарів з хворобами системи кровообігу ( $\chi^2=9,1$ ;  $P \leq 0,003$ ).

2. Частота виявлення генотипів за генами AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR у групі шахтарів, хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця, суттєво не відрізнялася від такої у шахтарів без хвороб системи кровообігу.

3. Частота мінорних гомозигот за геном AGT достовірно більша у шахтарів з хворобами системи кровообігу (15,2 %), ніж без таких – 11,7 % ( $\chi^2=13,84$ ,  $P \leq 0,0001$ ).

4. Генотипами, асоційованими з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка в популяції шахтарів, є: AGT\*TT (ВШ 1,89; 95 % ДІ 1,17–2,51), AT1R\*CC (ВШ 2,55; 95 % ДІ 1,52–3,51), GNB3\*TT (ВШ 1,02; 95 % ДІ 0,36–1,64), GNB3\*CT (ВШ 1,44; 95 % ДІ 0,90–2,00) і EDN1\*TT (ВШ 2,55; 95 % ДІ 1,52–3,51).

5. Генотипами, які можуть бути використані як біомаркери стійкості до розвитку гіпертрофії лівого шлуночка в популяції шахтарів, визначено: AT1R\*AC (ВШ 0,96, 95 % ДІ 0,54–1,38), AT1R\*AA (ВШ 0,92, 95 % ДІ 0,65–1,29), GNB3\*CC (ВШ 0,68, 95 % ДІ 0,42–1,11), EDN1\*GT (ВШ 0,96, 95 % ДІ 0,54–1,38), EDN1\*GG (ВШ 0,92, 95 % ДІ 0,65–1,29) і MTHFR\*AA (ВШ 0,90, 95 % ДІ 0,60–1,35).

## Література

1. Валуцина В.М., Черкесов В.В., Передерій Г.С. та ін. Комплексна профілактика раптової смерті, інфаркту міокарда, мозкового інсульту та їх наслідків у гірників вугільних шахт: Методичні рекомендації. – К., 2008. – 31 с.
2. Жарінов О.Й., Боброва О.В., Вережнікова Г.П. та ін. Оцінка та модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією: Методичні рекомендації. – К., 2009. – 18 с.
3. Мухин В.В., Передерій Г.С., Харковенко Н.М. Уровень, структура и динамика сочетанных форм профзаболеваемости у горнорабочих угольных шахт Донецкой области // Мед. труда и промышленная экология. – 2003. – № 6. – С. 11–13.
4. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 3: роль молекулярных генов в вазоконстрикции, вазодилатации, обмене электролитов и в васкулярном ремоделировании // Трудный пациент. – 2008. – № 5. – С. 6.
5. Chen Y., Nakura J., Jin J.J. et al. Association of the GNAS1 gene variant with hypertension is dependent on alcohol consumption // Hypertens. Res. – 2003. – Vol. 26 (6). – P. 439–444.
6. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., Buikema H. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries // Hypertension. – 2000. – Vol. 35 (7). – P. 717–721.
7. Gillman M.W., Kannel A., Belanger R.D., Agostino Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 125. – P. 1148–1154.
8. Ishikawa S.I., Kayaba K., Gotoh T. et al. Human G – protein beta-3 subunit variant is associated with serum potassium and total cholesterol levels but not with blood pressure // Circ. Res. – 2007. – Vol. 27. – P. 26–31.
9. Koskela R.S., Mutanen P., Sorsa J. A., Klockars M. Respiratory disease and cardiovascular morbidity // Occup. Environmental Medicine. – 2005. – Vol. 62. – P. 650–655.
10. Kozak M., Izakovicova Holla L., Krivan L. et al. Endothelin-1 gene polymorphism in patients with malignant arrhythmias // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2007. – Vol. 44. – P. 92–95.
11. Kurland L., Melhus H., Karlsson G., Kahan T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19, № 10. – P. 1783–1787.
12. Levine T.B., Francis G.S., Goldsmith S.R. et al. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure // Am. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 49. – P. 1659–1666.
13. Meirhaeghe A., Bauters C., Helbecque N. et al. The human G protein beta 3 subunit C825T polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 845–848.
14. Metcalfe B.L., Huentelman M.J., Parilak L.D. et al. Prevention of cardiac hypertrophy by angiotensin II type-2 receptor gene transfer // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 1233–1238.
15. Sobstyl J., Dzida G., Puzniak A. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infarction // Pol. Merkur Lekarski. – 2002. – Vol. 13 (73). – P. 10–13.

Надійшла 24.07.2013 р.

## Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда у шахтеров угольных шахт Украины

М.Г. Ильяш<sup>2</sup>, Т.А. Андрущенко<sup>1</sup>, А.В. Басанец<sup>1</sup>, Л.В. Долинчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в несколько раз увеличивает риск развития сердечной недостаточности и выступает угрожающим признаком для прогноза продолжительности жизни. Диагностическая надежность генетических маркеров в оценке формирования ГЛЖ дополняет клинические признаки и даже имеет преимущества над ними, так как может предоставлять прогностические данные о развитии заболеваний на их доклинической стадии. В результате анализа генетических маркеров по эхокардиографическим показателями массы миокарда левого желудочка определены генотипы, которые ассоциированы с развитием ГЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, молекулярно-генетические маркеры, артериальная гипертензия, шахтеры.

## Molecular and genetic analysis of left ventricular hypertrophy in coal miners of Ukraine

M.G. Ilyash<sup>2</sup>, T.A. Andrushchenko<sup>1</sup>, A.V. Basanets<sup>1</sup>, L.V. Dolinchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Occupational Health NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article focuses on actual problems of occupational health and genetics aiming to improve the existing system of primary prevention of cardiovascular disease (CVD) in coal miners in Ukraine, by identifying genetic markers of genetic predisposition to the development of left ventricular hypertrophy. The purpose of investigation was to develop contemporary methods of primary prevention of left ventricular hypertrophy in CVD in the coal miners. Forty six hypertensive coal miners and 47 healthy coal miners controls were enrolled into the study. All patients had more than 5-years experience of underground work. The study revealed one variant of combination of allelic polymorphisms of genes AGT, AT1R, GNB3, EDN1, MTHFR, one of which was associated with predisposition to development to left ventricular hypertrophy. It was established that AGT\*TT genotype was a risk factor for development of left ventricular hypertrophy ( $\chi^2=13.84$ ;  $P\leq 0.0001$ ). Genotypes associated with development of left ventricular hypertrophy were AGT\*TT, AT1R\*CC, GNB3\*TT, GNB3\*CT i EDN1\*TT. On the contrary, AT1R\*AC, AT1R\*AA, GNB3\*CC, EDN1\*GT, EDN1\*GG i MTHFR\*AA genotypes were not related to the development of left ventricular hypertrophy. The study of genetic structure of the population and search for molecular genetic markers of risk for CVD is considered a most promising was to the CVD prevention.

**Key words:** left ventricular hypertrophy, molecular genetic markers, hypertension, coal miners.