



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69734** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 10/00
A61B 8/00
A61B 5/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2011 12824</p> <p>(22) Дата подання заявки: 01.11.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2012, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Старжинська Ольга Леонідівна (UA), Жебель Вадим Миколайович (UA), Бланар Оксана Леонідівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПУ РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II 1-ГО ТИПУ У ЧОЛОВІКІВ

(57) Реферат:

Спосіб визначення генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків полягає у тому, що встановлюють величини комплексу структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та показників судинорухової функції ендотелію, проводять покроковий дискримінантний аналіз і створюють математичні моделі орієнтовного визначення структури гена для практично здорових чоловіків та для чоловіків, хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу.

UA 69734 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіологічної галузі, і стосується визначення генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу, що відповідає за реалізацію ефектів ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в організмі людини, у чоловіків віком від 40 до 60 років шляхом вивчення комплексу фенотипічних маркерів, передусім комплексу морфометричних та функціональних показників міокарда лівого шлуночка та судинорухової функції ендотелію.

На сьогодні відомо, що зміни структурної організації гена рецептора ангіотензину II 1-го типу, який розташований у 3-й хромосомі (3q21-3q25) (поліморфізм-заміна у положенні 1166 основи аденіну на цитозин в одній або обох алелях) асоціюється з високим ризиком розвитку гіпертонічної хвороби, з певними особливостями перебігу хвороби. Отже, визначення структурної організації гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у здорових чоловіків віком від 40 до 60 років дозволить запровадити цільове проведення заходів первинної та вторинної профілактики гіпертонічної хвороби. Визначення генотипів рецептора ангіотензину II 1-го типу проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Однак, використання згаданого методу вимагає наявності певної вартісної апаратури та реактивів, у зв'язку з чим метод не може бути широко запровадженню у практичній медицині.

На сьогоднішній день розроблені та науково обґрунтовані підходи до ймовірного передбачення особливостей виникнення та перебігу різноманітних захворювань, в основі яких знаходяться сучасні методичні підходи, що передбачають застосування багатомірного статистичного аналізу. Зокрема, розроблені методи прогностичної оцінки (на підставі відомих показників, визначення яких проводиться рутинно без застосування складної апаратури) ступеня ризику розвитку міопії у сільських дівчаток і хлопчиків на основі антропологічних даних [Богачук О.П., Гунас І.В. Математичне моделювання розвитку міопії у сільських дівчаток і хлопчиків на основі антропологічних даних // Вісник морфології. - 2000. - №2 (6). - С. 321-322], виникнення ішемічної хвороби серця у чоловіків [Стефаненко І.С., Гунас І.В., Денисюк В.І. Прогнозування ризику виникнення ішемічної хвороби серця у чоловіків // Вісник морфології.- 2000. - №2 (6). - С. 312-314], побудована прогностична модель визначення типу розладу фертильності у жінок з генітальним ендометріозом [Берестовий О.О., Коханевич Є.В., Судома І.О. Функціональні зв'язки соматотипу жінок з розладами фертильності на фоні генітального ендометріозу // Вісник морфології. - 2002. - №1 (8). - С. 148-151]. Отже, спосіб, який пропонується, вирішує питання генотипування без залучення вартісної апаратури та спеціалістів, може бути використаний у ході популяційних досліджень.

Найближчий аналог способу, що пропонується, невідомий.

В основу корисної моделі "Спосіб визначення генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків" поставлена задача шляхом визначення комплексу структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та показників судинорухової функції ендотелію з використанням ультразвукового дослідження серця і плечової артерії та проведення покрового дискримінантного аналізу з включенням значимих перемінних розробити математичну модель орієнтовного визначення структури гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків віком від 40 до 60 років, що дозволить індивідуалізувати заходи первинної та вторинної профілактики гіпертонічної хвороби.

Поставлена задача вирішується способом, в якому, згідно з корисною моделлю, визначають комплекс структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та показників судинорухової функції ендотелію, проводять покровий дискримінантний аналіз з включенням значимих перемінних і створюють математичні моделі орієнтовного визначення структури гена рецептора ангіотензину II 1-го типу, відповідно до яких визначаються коефіцієнти класифікаційних дискримінантних функцій, що надають можливість обчислити узагальнений показник класифікації, який дозволяє віднести чоловіків віком від 40 до 60 років до наступних категорій: чоловіки гомозиготи по алелі А гена рецептора ангіотензину II 1-го типу (категорія 1), чоловіки, що мають у структурі гена алель С (категорія 2).

Згідно з запропонованим підходом, на попередньому етапі проводять ультразвукове дослідження серця з основними доступами: парастернальним та апікальним, при необхідності - субкостальним та супрастернальним доступами, з використанням В-модального та М-модального дослідження, яке завжди проводиться виключно із парастернального доступу з позиції довгої осі лівого шлуночка. Визначають наступні показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка: кінцевий систолічний розмір (КСР, см); кінцевий діастолічний розмір (КДР, см); товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) у кінці діастолі; товщина задньої стінки ЛШ (ТЗЛШ, см) у кінці діастолі. Показники діастолічної функції серця оцінюють за допомогою імпульсної доплерехокардіографії з апікального доступу у чотирикамерній позиції із розміщенням контрольного об'єму на рівні кінців стулок мітрального клапана з обов'язковим

визначенням часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT, мс). Маса міокарда лівого шлуночка розраховується за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$

де ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка;

$$\text{іММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{Стіла},$$

де іММЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка ($\text{г}/\text{м}^2$).

Стіла - площа поверхні тіла, розрахована за формулою

$$\text{Стіла} = \text{вага}^{0,432} \cdot \text{зріст}^{0,725} \cdot 0,007183 \text{ (м}^2\text{)}.$$

Визначення показника судинорухової функції ендотелію - ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД, %) проводять за методом Целемаєра Соренсена [Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115] із застосуванням ультразвукового дослідження плечової артерії.

На завершальному етапі для розробки математичних моделей орієнтовного "визначення структури гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків віком від 40 до 60 років застосовується методика покрокового дискримінантного аналізу з включенням значимих перемінних, який не вимагає лінійного зв'язку між ними та нормального розподілу залишків. Математичні моделі мають такий вигляд:

для практично здорових чоловіків:

$$\text{A} = 282,81 \cdot \text{КДР} - 23,49 \cdot \text{КСР} + 775,54 \cdot \text{ТЗСЛШ} + 837,39 \cdot \text{ТМШП} - 5,11 \cdot \text{іММЛШ} + 1,8 \cdot \text{IVRT} - 1220,44 = 1220,40,$$

$$\text{C} = 289,36 \cdot \text{КДР} - 30,57 \cdot \text{КСР} + 788,97 \cdot \text{ТЗСЛШ} + 853,69 \cdot \text{ТМШП} - 4,97 \cdot \text{іММЛШ} + 1,96 \cdot \text{IVRT} - 1281,32 = 1281,32,$$

для чоловіків, хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу:

$$\text{A} = 72,17 \cdot \text{КДР} - 0,23 \cdot \text{ЕЗВД} - 1,29 \cdot \text{іММЛШ} + 236,40 \cdot \text{ТЗСЛШ} - 227,88 = 227,88,$$

$$\text{C} = 73,18 \cdot \text{КДР} - 0,54 \cdot \text{ЕЗВД} - 1,31 \cdot \text{іММЛШ} + 241,4 \cdot \text{ТЗСЛШ} - 237,04 = 237,04,$$

де А - наявність лише алелі А в структурі алельних генів;

С - наявність алелі С в структурі алельних генів;

КДР - кінцево-діастолічний розмір у см;

КСР - кінцево-сistolічний розмір у см;

ТЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у см;

ТМШП - товщина міжшлуночкової перетинки у см;

іММЛШ - індекс маси міокарда ЛШ у $\text{г}/\text{м}^2$;

IVRT - час ізоволюметричного розслаблення у мс;

ЕЗВД - ендотелійзалежна вазодилатація у %.

Представлені лінійні дискримінантні функції відрізняються високим рівнем інформаційної здатності і статистичної значимості (статистика Wilks' Lambda=F())= $p <$ для практично здорових чоловіків; статистика Wilks' Lambda=F())= $p <$ для хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу чоловіків). При визначенні значимості дискримінантних функцій за допомогою критерію χ^2 встановлено, що можлива достовірна інтерпретація між гомозиготами по алелі А та носіями алелі С. При цьому точність віднесення до певної категорії практично здорових чоловіків з використанням запропонованого методу становить для алелі А 90,48 %, для алелі С 75 %. Точність віднесення до певної категорії чоловіків хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу з використанням запропонованого методу становить для алелі А 81,25 %, для алелі С 86,11 %. Величини показника класифікації, отримані за допомогою запропонованих рівнянь, дозволяють віднести практично здорових чоловіків до категорії 1 при значеннях показника, близьких до 1220,40, до категорії 2 - при значеннях показника, близьких до 1281,32; для чоловіків хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу величина показника, близька до 227,88 дозволяє віднести особу до категорії 1, значення показника, близьке до 237,04 - до категорії 2.

Приклади

У практично здорового чоловіка Д. 46 років при ультразвуковому дослідженні з використанням доплерехокардіографії (дослідження проводилося на базі ВОСДРЗН) встановлені наступні величини структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка - 5,07 см, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка - 3,32 см, товщина задньої стінки лівого шлуночка - 0,83 см, товщина міжшлуночкової перетинки - 0,87 см, індекс маси міокарда лівого шлуночка - $81,73 \text{ г}/\text{м}^2$, час ізоволюметричного розслаблення - 72 мс. За допомогою вищенаведених рівнянь встановлено, що величина показника класифікації дорівнює для носія алелі А гена рецептора ангіотензину II 1-го типу 1219,61, для носія алелі С відповідного гена - 1216,72. Тобто, величина показника класифікації дозволяє віднести практично здорового чоловіка Д. до осіб гомозигот по алелі А,

що і було підтверджено при визначенні генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

У чоловіка Т. 56 років, хворого на гіпертонічну хворобу II стадії, при ультразвуковому дослідженні серця та плечової артерії з використанням доплерокардіографії (дослідження проводилося на базі ВОСДРЗН) встановлені наступні величини структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та судинорухової функції ендотелію: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка - 5,11 см, товщина задньої стінки лівого шлуночка - 1,31 см, індекс маси міокарда лівого шлуночка - 176,46 г/м², ендотеліязалежна вазодилатація - 3,76 %. За допомогою вищенаведених рівнянь встановлено, що величина показника класифікації дорівнює для носія алелі А гена рецептора ангіотензину II 1-го типу 222,08, для носія алелі С відповідного гена - 252,32. Тобто, величина показника класифікації дозволяє віднести чоловіка Т. хворого на гіпертонічну хворобу II стадії до осіб носіїв алелі С, що і було підтверджено при визначенні генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Таким чином, розроблений спосіб орієнтовного визначення структури гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків віком від 40 до 60 років шляхом встановлення величин комплексу структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та показників судинорухової функції ендотелію є зручним, доступним методом, що не вимагає використання складної апаратури та технологій і на підставі даних рутинних методів дослідження дозволить індивідуалізувати заходи первинної та вторинної профілактики гіпертонічної хвороби серед чоловіків.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення генотипу рецептора ангіотензину II 1-го типу у чоловіків, який полягає у тому, що встановлюють величини комплексу структурно-функціональних показників міокарда лівого шлуночка та показників судинорухової функції ендотелію, проводять покроковий дискримінантний аналіз і створюють математичні моделі орієнтовного визначення структури гена:

для практично здорових чоловіків:

$$A=282,81 \cdot \text{КДР}-23,49 \cdot \text{КСР}+775,54 \cdot \text{ТЗСЛШ}+837,39 \cdot \text{ТМШП}-5,11 \cdot \text{ІММЛШ}+1,8 \cdot \text{ІVRT}-1220,44= \\ =1220,40, \\ C=289,36 \cdot \text{КДР}-30,57 \cdot \text{КСР}+788,97 \cdot \text{ТЗСЛШ}+853,69 \cdot \text{ТМШП}-4,97 \cdot \text{ІММЛШ}+1,96 \cdot \text{ІVRT}-1281,32= \\ =1281,32,$$

для чоловіків, хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу:

$$A=72,17 \cdot \text{КДР}-0,23 \cdot \text{ЕЗВД}-1,29 \cdot \text{ІММЛШ}+236,40 \cdot \text{ТЗСЛШ}-227,88=227,88, \\ C=73,18 \cdot \text{КДР}-0,54 \cdot \text{ЕЗВД}-1,31 \cdot \text{ІММЛШ}+241,4 \cdot \text{ТЗСЛШ}-237,04=237,04,$$

де А - наявність лише алелі А в структурі алельних генів;

С - наявність алелі С в структурі алельних генів;

КДР - кінцево-діастолічний розмір у см;

КСР - кінцево-систолічний розмір у см;

ТЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у см;

ТМШП - товщина міжшлуночкової перетинки у см;

ІММЛШ - індекс маси міокарда ЛШ у г/м²;

ІVRT - час ізвольюметричного розслаблення у мс;

ЕЗВД - ендотеліязалежна вазодилатація у %.