

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ СИСТЕМИ MGP НА РОЗВИТОК ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ

к.б.н., доц. Гарбузова В. Ю.

СумДУ, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології

Кальцифікації мозкових артерій є несприятливим прогностичним фактором щодо настання фатальних ускладнень при інсульті. Однією з центральних ланок у захисті судин від ектопічної кальцифікації є білок – матриксний Gla-протеїн (MGP), наявність якого в тканинах перешкоджає як ініціюванню патологічного обвапнення, так і його поширенню. Сьогодні відомі фактори, причетні до регуляції експресії гена MGP і можливі механізми, через які реалізують себе антикальциногенні властивості білка. Це дає підстави вести мову про функціональну систему MGP, до якої можуть бути зараховані, крім самого протеїну, такі чинники, як рецептор вітаміну D (VDR), ферменти, що беруть участь у біохімічних перетвореннях MGP, – вітамін К-оксидоредуктаза (VKOR) і γ -глутамілкарбоксилаза (GGCX), – а також можливі мішені для MGP, зокрема кістковий морфогенетичний протеїн 2 (BMP-2). Ефективна діяльність цієї системи може залежати від багатьох факторів, серед яких поліморфізм генів, що кодують структуру відповідних білків.

Метою дослідження стало вивчення комплексного впливу поліморфізмів генів системи MGP на ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ). Дослідження проведено із використанням венозної крові 170 хворих з ІАТІ і 124 практично здорових донорів. Визначення алейного поліморфізму генів системи MGP (промотору гена MGP – T-138C, стартової точки гена MGP – G-7A, 4-го екзону гена MGP – Thr83Ala, 2-го екзону гена VDR – FokI, 8-го інтрону гена VDR – BsmI і ApaI, 9-го екзону гена VDR – TaqI, 2-го інтрону гена VKORC1 – C2255T, 8-го екзону гена GG CX – Arg325Gln, 2-го екзону гена BMP-2 – Ser37Ala) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в 2,5% агарозному гелі.

Для вивчення комплексного впливу поліморфізмів генів системи MGP на розвиток ІАТІ було використано методи математичного моделювання (Random Forest, фільтрації шумів, мультифакторної просторової редукції (MDR), бінарної логістичної регресії). Найбільш важливими серед вивчених прогностичних факторів згідно методу Random Forest є T2255C поліморфізм гена VKORC1 і G-7A поліморфізм гена MGP. Після побудови «випадкового лісу» з метою підтвердження попереднього аналізу був застосований метод фільтрації шуму. Він також виявив, що T2255C поліморфізм гена VKORC1 та G-7A поліморфізм гена MGP є статистично значимими предикторами розвитку ІАТІ. Для подальшого аналізу на основі цих поліморфізмів була створена класифікаційну модель, яка мала прогностичну здатність 76% на навчальній вибірці, але лише 51 % – на тестованій, що свідчило про її слабку прогностичну здатність. Для моделювання взаємодії поліморфних варіантів досліджуваних генів було використано метод MDR. Найкращою з наведених моделей виявилася дволокусна модель G-7A&T2255C, що мала класифікаційну здатність 58% з крос-перевірочною здатністю 10/10. У разі збігу T/C і G/G, C/C і G/A генотипів, а також A/A генотипу (G-7A поліморфізм) із будь-яким з генотипів за T2255C поліморфізмом ризик розвитку ІАТІ зростає. Методом MDR встановлено, що найбільша частка ентропії стосовно статусу «випадок-контроль» пов'язана з G-7A та T2255C поліморфними сайтами і дорівнює 1,54 % та 1,55 % відповідно. Проте аналіз міжгенних взаємодій виявив, що синергічний ефект даних локусів хоча і наявний, але виражений слабо (0,80 %). Характер та сила взаємодії між іншими предикторами є ще менш важливими. Проведені пермутаційні тести не виявили статистичної значимості створеної моделі для ІАТІ ($p > 0,05$).

Таким чином, найважливішими предикторами ІАТІ визначено T2255C поліморфізм гена VKORC1 і G-7A поліморфізм гена MGP. Проте створені на їх основі класифікаційні моделі мають слабку прогностичну здатність, а отже статистично значимої асоціації між поєднаним впливом цих поодиноких поліморфізмів і ризиком ішемічного інсульту за даних умов експерименту не виявлено.