

РОЛЬ FokI ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR В РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Обухова О.А.

СумДУ, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології

На сьогодні описано 1518 однонуклеотидних поліморфізмів гена VDR у людини. З них найкраще досліджено з точки зору їхньої асоціації з різними хворобами поліморфізм FokI. Суть однонуклеотидного поліморфізму FokI полягає в тому, що в 2-му екзоні гена VDR у позиції 25920 тимін (t) замінюється на цитозин (C). Цей поліморфізм спричиняється до зміни стартового кодону, оскільки триплет ATG, що кодує амінокислоту метіонін, замінюється на ACG. Як наслідок, відбувається зміщення стартового кодону (до наступного ATG) і вкорочення на 3 амінокислотні залишки (а.з.) білкового продукту гена VDR. Таким чином, залежно від поліморфних варіантів FokI, а отже двох можливих сайтів початку трансляції, існують два різновиди (ізоформи) білка VDR: довгий і вкорочений. Перший (427 а.з.) є продуктом T-алеля ("f"-алеля), його позначають як M1-форму (метіонін у першій позиції). Другий варіант (424 а.з.) є вкороченим на 3 амінокислоти, він пов'язаний із C-алелем ("F"-алелем) і позначається як M4-форма (метіонін у четвертому положенні).

Метою роботи було визначити вплив алейних варіантів FokI поліморфізму на розвиток ішемічного інсульту.

Для генотипування було використано венозну кров 170 хворих на ІАТІ і 124 відносно здорових осіб. Визначення FokI поліморфізму гена VDR (rs2228570) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Нами встановлено, що відмінності частот генотипів поліморфізму FokI між групою хворих з ІАТІ та контрольною групою були статистично недостовірними. Частота різних варіантів генотипів поліморфізмів гена VDR істотно не відрізнялася у пацієнтів з ішемічним інсультом та в осіб контрольної групи, порівнюючи окремо жінок і чоловіків. Також нами було вивчено вплив FokI поліморфізму на основні характеристики інсульту, а саме: обсяг ураження головного мозку, ураження за артеріальним басейном, за тяжкістю клінічного перебігу, повторністю та неврологічними проявами. Але залежності між генетичним маркером і основними характеристиками інсульту виявлено не було. На розвиток порушень мозкового кровообігу може впливати багато факторів, таких як індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск (АТ), паління, цукровий діабет тощо. Але в наших дослідженнях ми не виявили зв'язку між FokI поліморфізмом і ІАТІ при врахуванні таких факторів ризику як ІМТ, куріння та цукровий діабет. Проте, при вивченні впливу артеріального тиску на розвиток ішемічного інсульту такий зв'язок був доведений. Серед носіїв генотипу F/F в контрольній групі було 48,5% осіб з нормальним АТ і 51,5% осіб з підвищеним, а у групі хворих з ІАТІ відповідно 15% і 85%. Статистичний аналіз наведених даних вказує на те, що у гомозигот F/F існує статистично значима залежність між рівнем АТ і ймовірністю розвитку ІАТІ: в осіб з артеріальною гіпертензією ІАТІ виявлявся частіше, ніж у пацієнтів з нормальним АТ ($\chi^2=9,629$, $P=0,002$). Серед осіб з генотипом F/f у контролі було 32,8% осіб з нормальним АТ і 32,8% особи з підвищеним АТ, а у групі пацієнтів з ІАТІ їх кількість становила відповідно 67,2% та 74,7%. Достовірної відмінності у частоті осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском з генотипом F/f у групах порівняння не виявлено ($\chi^2=0,980$, $P=0,322$). Що стосується носіїв f/f генотипу, то в контрольній групі виявлено 43,3% осіб з нормальним АТ і 33,3% з артеріальною гіпертензією, а серед хворих – 56,7% і 66,7% відповідно. Частота осіб-носіїв f/f генотипу серед осіб з нормальним і підвищеним АТ у контрольній і дослідній групі не виходить за межі статистичної значимості ($\chi^2=0,722$, $P=0,395$).

Застосування методу логістичної регресії дало можливість установити, що ризик виникнення ішемічного інсульту в осіб з нормальним артеріальним тиском і генотипом F/f у 3,2 рази вищий, ніж у гомозигот за домінуючим F-алелем. У пацієнтів з ІАТІ не було виявлено асоціації поліморфізму FokI, з іншими факторами, дисліпопротеїнемією атерогенного характеру та ризиком розвитку гіперкоагуляційного синдрому у хворих на ІАТІ.

Підсумовуючи вище зазначене, на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту генетичний маркер FokI гена VDR впливає не прямо, а опосередковано.