

ЧАСТОТА ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

*Приступа Л. Н., Грек А. В., Слуквіна Н. А.
Сумський державний університет,
кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти*

Метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР) – внутрішньоклітинний фермент, що відіграє ключову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. Він каталізує відновлення 5, 10-метилентетрагідрофолату в 5-метилтетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для утворення метіоніну з гомоцистеїну і далі – S-аденозилметіоніну, що забезпечує процес метилювання ДНК.

Ген МТГФР у людини розташований на короткому плечі першої хромосоми (1р36.3). Довжина всієї ділянки, що кодує ген МТГФР складає близько 20 335 п.н. Ген складається з 12 екзонів довжиною від 10 до 432 п.н. і 11 інтронів довжиною від 250 до 1500 п.н., за винятком одного інтрону довжиною 4200 п.н.

Найбільш вивченим поліморфізмом гена МТГФР є варіант, у якому нуклеотид цитозин (С) у 677-й позиції, що відноситься до 4-го екзону, замінений на тимідин (Т), що призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на валін в ділянці зв'язування з ко-фактором флавін-адениндинуклеотиду. При зміні структури цієї ділянки, дисоціація ферменту з ко-фактором відбувається занадто швидко для здійснення повноцінної каталітичної функції. Встановлено *in vitro* зниження активності МТГФР у гомозигот за алелем Т на 30 %, а у гетерозигот – на 65 % від звичайного рівня. Дефекти в даному гені часто призводять до різних захворювань з широким спектром клінічних симптомів: розумове і фізичне відставання у розвитку, пренатальна смерть або дефект розвитку плода, кардіоваскулярні та нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет, рак та інші. Багато авторів розглядають мутації гена МТГФР як незалежний фактор ризику серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, в тому числі і коронарного атеросклерозу. Описаний взаємозв'язок поліморфізму С677Т з венозним та артеріальним тромбозом, ризик розвитку яких особливо зростає у гомозигот за термолабільним алелем.

У зв'язку із високою захворюваністю на серцево-судинні хвороби та підвищення рівня смертності від цих захворювань, зростає актуальність вивчення факторів ризику виникнення та факторів, що впливають на перебіг ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому (ГКС) зокрема.

Метою дослідження було вивчення частоти генотипів за поліморфізмом С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) залежно від тяжкості його перебігу.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 161 хворих на ІХС. Обстежені хворі проходили лікування в Комунальному закладі Сумської обласної ради «Сумському обласному кардіологічному диспансері» з січня по липень 2012 року. ГКС був діагностований згідно Наказу № 436 МОЗ України від 03.07.2006р. Хворі були поділені на групи за клінічним перебігом ГКС 4 групи: I групу склали 28 пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST і неускладненим перебігом; II групу – 24 пацієнта з ГКС з елевацією ST і ускладненим перебігом; III групу – 55 пацієнтів з ГКС без елевації ST і неускладненим перебігом; IV групу - 54 пацієнта з ГКС без елевації ST і ускладненим перебігом.

Поліморфізм С677Т 4-го екзону гена МТГФР визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів, в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень медичного інституту Сумського державного університету.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS – 17. При цьому достовірність відмінностей визначили за χ^2 – критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати та їх обговорення. При порівнянні розподілу варіантів генотипу за поліморфізмом С677Т гена МТГФР у хворих на ГКС в різних клінічних групах відмічається статистично значима відмінність, $P < 0,001$, за χ^2 Пірсона. Так у II групі хворих з найтяжчим перебігом ГКС частота гомозигот за мінорним алелем Т становила майже 41 %, гетерозигот – 32 %, а гомозигот за основним алелем С – 27 %. У I групі генотипи С/С, С/Т і Т/Т виявлені у 19,1 %, 47,6 % та 33,3 % відповідно, а у III групі – 3,7 %, 52,7 % та 43,6 % і в IV групі – 5,8 %, 65,4 % та 28,8 % відповідно. З іншого боку, серед хворих на ГКС з мінорним алелем 50 % пацієнтів відносяться до II групи, 22,2 % – до I групи, 11,1 % – до III групи та 16,7 % – до IV групи. З іншого боку, генотип С/С за

поліморфізмом С677Т гена МТГФР був розподілений між групами хворих на ГКС таким чином: 12,7 % – у I групі, 7,6 % – у II, 36,7 % – у III, 43 % – у IV. Частота генотипу С/Т становила: 13,2 % – у I групі, 13,2 % – у II, 45,3 % – у III, 28,3 % – у IV, а Т/Т: 22,2 % – у I групі, 50 % – у II, 11,1 % – у III, 16,7 % – у IV.

Висновки. Частота гомозигот за мінорним алелем Т/Т за поліморфізмом С677Т гена МТГФР найвища у хворих на ГКС із елевацією сегменту ST і наявністю ускладнень, що свідчить про взаємозв'язок тяжкості перебігу ГКС із даним генотипом.