

УДК: 617.58-005.4:616.3-004.6:577.174.015.3-0.89.843

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА C667T MTHFR И ВЫЯВЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ И ГИБРИДНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

В.Д. Скляр¹, К. И. Скоробогатая¹, О.В. Панасюк¹, П.А. Горячев²

¹ - УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно,
Беларусь

1-я кафедра хирургических болезней

² – УЗ «Гродненская университетская клиника», г. Гродно, Беларусь

Научный руководитель: ассистент Панасюк О.В.

Резюме. В исследование были включены 69 пациентов в возрасте от 60 до 69 лет, которые перенесли эндоваскулярные и гибридные операции на нижних конечностях. Было выявлено, что наиболее распространённым аллелем среди группы пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, перенесших эндоваскулярные и гибридные реваскуляризирующие операции, является гетерозиготный СТ.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия; ангиопластика; стентирование; полиморфизм гена; генотип; реваскуляризация.

THE DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC ALLELES C667T MTHFR GENE AND DETECTION OF COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT ENDOVASCULAR AND HYBRID OPERATIONS ON THE LOWER ARTERIES

V.D. Sklyar¹, K.I. Skorobogataya¹, O.V. Panasyuk¹, P.A. Goryachev²

¹ - Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

1th department of surgical diseases

² - Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Scientific supervisor: assistant Panasiuk O.V.

Abstract. The study included 69 patients aged 60 to 69 years who underwent endovascular and hybrid operations on the lower extremities. It was revealed that the most common allele among a group of patients with lower extremities artery disease is a heterozygous CT.

Keywords: hyperhomocysteinemia; angioplasty; stenting; gene polymorphism; genotype; revascularization.

Введение. Полиморфизм гена C667T MTHFR является актуальной проблемой ввиду повсеместной распространённости. Мутация, в результате которой происходит замена цитозина на тимин в положении 677, обозначается как C677T [1]. Замена аланина на остаток валина в сайте связывания фолата ведёт к снижению активности фермента. По результатам многочисленных исследований, полиморфные варианты гена MTHFR ассоциированы с развитием нескольких групп многофакторных состояний, но особенно высок риск развития сердечно-сосудистых патологий. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза выступает в качестве катализатора единственной внутриклеточной реакции образования 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для восстановления гомоцистеина до метионина [2]. Снижение активности этого фермента приводит к накоплению гомоцистеина и развитию умеренной гипергомоцистеинемии. Повышение уровня гомоцистеина в крови ведёт нарушению окислительно-восстановительных реакций, снижению уровня азота, повышению свободных радикалов и, как следствие, вызывает повреждение эндотелия [3]. В результате на повреждённую внутреннюю стенку сосудов осаждаются холестерин и кальций. В итоге образуется атеросклеротическая бляшка, которая сужает просвет сосуда или вовсе его закупоривает. Данная патология приводит к перемежающейся хромоте, нейропатии, атрофии

мышц, критической ишемии и гангрене. Наиболее распространённым хирургическим лечением является ангиопластика в сочетании со стентированием [4].

Цель исследования: оценить характер распределения полиморфных аллелей гена C667T MTHFR и выявить осложнения среди пациентов, перенесших эндоваскулярные и гибридные операции на нижних конечностях.

Материалы и методы. В исследование были включены 69 пациентов: 58 (84%) мужчин и 11 (16%) женщин. Возраст пациентов составил 63 [60;69] года. Данные представлены в виде медианы [1-й квартиль; 3-й квартиль]. Исследуемые перенесли изолированные рентгенэндоваскулярные, или гибридные операции на нижних конечностях. Все пациенты были оперированы по поводу хронической артериальной недостаточности (ХАН). Среди них ХАН II степени по классификации Фонтейна-Покровского была выявлена у 25 (36,2%) пациентов, III степени — у 14 (20,3%), IV степени — 30 (43,5%). Генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов - замена цитозина (С) на тимин (Т) в последовательности 677 гена MTHFR проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени».

Результаты и их обсуждение. У 16 (23,2%) пациентов по данным ангиографии было установлено гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение аорто-бедренного сегмента, у 37 (53,6%) - бедренно-берцового сегмента, у 16 (23,2%) - обоих сегментов. Исследуемым были выполнены такие реваскуляризирующие операции как: ангиопластика — 17 пациентам (24,63%), ангиопластика и стентирование — 36 пациентам (52,17%), ангиопластика в сочетании со стентированием и бедренно-подколенным шунтированием — 7 пациентам (10,14%), ангиопластика в сочетании со стентированием и эндартерэктомией — 7 пациентам (10,14%), ангиопластика в сочетании со стентированием и бедренно-берцовым шунтированием — 1 пациенту (1,45%), ангиопластика и стентирование аорто-бедренного и бедренно-берцового сегмента — 1 пациенту (1,45%). Распределение полиморфизмов MTHFR C677T: генотип CC — у 31 пациента (44,92%), CT — у 36 пациентов (52,17%), TT — у 2 пациентов (2,89%).

В послеоперационном периоде за 16 [12; 20] месяцев наблюдения у 11 пациентов были диагностированы постреваскуляризационные осложнения: 10 окклюзий зоны реваскуляризации, 1 гемодинамически значимый стеноз.

Таблица 1 – Генотипирование образцов ДНК по полиморфным локусам гена C677T MTHFR

Аллель	Количество пациентов n (%)
CC	5 (45,5)
CT	5 (45,5)
TT	1 (9)

Для выполнения анализа SH-содержащих соединений (Hcy, цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly), gamma-GluCys и глутатион (GSH)) кровь исследуемых пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) забирали с ЭДТА, форменные элементы осаждали центрифугированием при 3000 об/мин 10 минут. Далее выполнялся забор плазмы в пробирки эппендорфа, которые транспортировались в центральную научно-исследовательскую лабораторию УО «Гродненский государственный медицинский университет».

На базе лаборатории методом основанным на предколоночной дериватизации SH-содержащих соединений с аммоний-7-фторбензол-2-оксо1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F) с последующим разделением полученных производных методом обращенно-фазовой

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с изократическим элюированием выполнялся анализ уровней искомых соединений [5].

Таблица 2 – Значения анализируемых SH – содержащих соединений в исследуемой группе пациентов

SH-содержащее соединение	Значение (мкмоль/л)
Hcy	16,3 [13,2; 21,7]
Cys	404,4 [317,2; 480,5]
CysGly	32,6 [26,0; 38,4]
gGluCys	8,0 [6,3; 10,0]
GSH	3,8 [2,9; 4,4]

Данные представлены в виде: «медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]»

В исследуемой группе пациентов с ЗАНК была установлена HHCy. Доказано, что HHCy, наряду с уровнем CysGly, является предиктором развития неблагоприятных исходов у пациентов с ЗПАНК, перенесших реваскуляризации.[6]

Выводы: наиболее распространённым реваскуляризирующим вмешательством в нашей работе была ангиопластика в сочетании со стентированием, что составило 52,17% от всех операций. У пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, которые перенесли изолированные рентгенэндоваскулярные, или гибридные операции на магистральных артериях наиболее распространённым аллелем генетического полиморфизма C677T MTHFR был гетерозиготный СТ, выявленный у 36 (52,17%) человек. В послеоперационном периоде за 16 месяцев наблюдения у 11 пациентов были диагностированы постреваскуляризационные осложнения: 10 окклюзий зоны реваскуляризации, 1 гемодинамически значимый стеноз.

Список литературы

1. Klerk, M. MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C→ T polymorphism and risk of coronary heart disease: a metaanalysis / M. Klerk, P. Verhoef, R. Clarke et al. // *Jama*. –2002. – Vol. 288, № 16. – P. 2023-2031.
2. Бурдённый, А.М. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний / А.М. Бурдённый, В.И. Логинов, Т.М. Заварыкина и др. // *Генетика*. - 2017. - Т. 53, №5. - С. 526– 540.
3. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. М.: Профессиональные издания; 2013. – 312 с.
4. Khandanpour, N. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A casecontrol study and meta-analysis / N. Khandanpour, G. Willis, F.J. Meyer et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – V. 49, № 3. – P. 711-718.
5. Methylation and gene expression responses to ethanol feeding and betaine supplementation in the cystathionine beta synthase-deficient mouse / V. Medici, [et al] // *Alcohol: Clin. Exp. Res.* – 2014. – V. 38, N. 6. – P. 1540-1549.
6. Панасюк, О.В. Анализ влияния реваскуляризации на пул аминокислот и определения его роли в развитии послеоперационных осложнений у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов, А.В. Копыцкий // *Военная медицина*. – 2022. - №2. – с. 63-74.