

575.174.015.3:[616.137.83+616.137.86]-089.843

**АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ
ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ШУНТИРУЮЩЕЕ
ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА БЕДЕРЕННО-ПОДКОЛЕННОМ СЕГМЕНТЕ**

Г. А. Труханов¹, Д. О. Косяник¹, А. В. Труханов²

¹ - Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

1-ая кафедра хирургических болезней

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

Научный руководитель – ассистент О.В. Панасюк

Резюме. В исследование участвовало 62 пациента с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) (60 (96,8%) мужчины и 2 (3,2%) женщины). 53 (85,5%) пациентам было выполнено изолированное бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) реверсированной аутовеной. Получили следующие данные: большинство были носителями гетерозиготного генотипа A/G гена A2756G MTR (n = 34) и нормального гомозиготного генотипа A/A гена A1298C MTHFR (n=34). Для гена C766T MTHFR большинство оказалось носителями доминантного гомозиготного генотипа C/C (n=32). Для гена A66G MTR большинство оказалось носителями гетерозиготного генотипа A/G (n=27).

Наиболее распространёнными аллелями изучаемых генетических полиморфизмов у пациентов с ЗАНК после БПШ оказались A/G гена A2756G MTR (n=34) и A/A гена A1298C MTHFR (n=34). 53 пациентам было выполнено БПШ.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, генетический маркер, облитерирующий атеросклероз

**ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF FOLATE CYCLE ENZYME GENE
POLYMORPHISMS IN PATIENTS WHO UNDERWENT BYPASS INTERVENTION ON
THE FEMOROPOPLITEAL SEGMENT**

G. A. Trukhanov¹, D. O. Kosyanik¹, A. V. Trukhanov²

¹ - Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

1st Department of Surgical Diseases

² - Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus

Scientific supervisor – Assistant O.V. Panasyuk

Resume. The study involved 62 patients with diseases of the arteries of the lower extremities (DALE) (60 (96.8%) men and 2 (3.2%) women). 53 (85.5%) patients underwent isolated femoropopliteal bypass grafting (FBS) with reversed autovena. The following data were obtained: the majority were carriers of the heterozygous A/G genotype of the A2756G MTR gene (n = 34) and the normal homozygous A/A genotype of the A1298C MTHFR gene (n=34). For the C766T MTHFR gene, the majority were carriers of the dominant homozygous C/C genotype (n=32). For the A66G MTR gene, the majority were carriers of the heterozygous A/G genotype (n=27).

The most common alleles of the studied genetic polymorphisms in patients with DALE after FBS were A/G of the A2756G MTR gene (n=3, 4) and A/A of the A1298C MTHFR gene (n=34). A total of 53 patients underwent FBS.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, genetic marker, atherosclerosis obliterans

Введение. Гомоцистеин (ГЦ) - непротеиногенная серосодержащая аминокислота с формулой $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$. Гомолог аминокислоты цистеина, от которого отличается одной метиленовой группой (-CH₂-). Гомоцистеин биосинтезируется из метионина удалением терминальной метильной группы. Он может быть обратно

конвертирован в метионин при помощи витаминов группы В. Состояние повышенного содержания гомоцистеина в крови называется гипергомоцистеинемией (ГГЦ) [1, 2].

Существует несколько факторов, объясняющих токсичность гомоцистеина:

1. Окислительный стресс. Окислительный стресс связан с увеличением уровня свободных радикалов кислорода, что способствует агрегации и адгезии лейкоцитов.
2. Нарушение целостности эндотелия сосудов. Повышенное количество гомоцистеина подавляет активность внеклеточной супероксид дисмутазы, что вызывает преждевременную гибель эндотелиальных клеток сосудов из-за цитотоксического действия свободных радикалов кислорода.
3. Образование тромбов. При гибели эндотелиоцитов запускается механизм адгезии тромбоцитарных клеток в место повреждения сосуда. Также ГЦ увеличивает активность факторов свертываемости и ингибирует активацию факторов фибринолиза.
4. Воспаление. Исследования *in vitro* показали, что ГГЦ индуцирует выработку нескольких противовоспалительных цитокинов и увеличивает экспрессию хемотаксического белка-1 моноцитов и интерлейкина-8 (IL-8) в культивируемых эпителиальных клетках, это усиливает прикрепление моноцитов к эндотелию и их перемещение в субэндотелиальное клеточное пространство, что является критическим этапом в развитии атеросклероза.

Эти патогенетические факторы повышают вероятность возникновения заболеваний артерий нижних конечностей и приводят к прогрессии течения ЗАНК.

Причинами возникновения ГГЦ являются генетические дефекты ферментов фолатного цикла и недостаточное употребление витаминов В6, В12, В1 и В9 с пищей.

Основной причиной является генетический фактор. Наиболее распространены генетические изменения в функциональной активности фермента, отвечающего за переход ГЦ в метионин - метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). На данный момент известны два генетических маркера, снижающие активность MTHFR: MTHFR (C677T) и MTHFR (A1298C). Наиболее изучен вариант, в котором цитозин (С) замещается на тимин (Т) в позиции 677 и обозначается как С677Т. Замена аланина на валин в сайте связывания фолата приводит к модификации биохимических свойств фермента, что снижает его функциональную активность и сопровождается ГГЦ. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298 и обозначается как А1298С. Замена глутаминовой кислоты на аланин снижает активность фермента и приводит к ГГЦ [3, 4, 5].

Генетические маркеры генов основных ферментов обмена метионина - метионин-синтаза-редуктазы и метионин-синтазы (MTR и MTRR). Генетические маркеры, связанные со снижением активности этих ферментов: MTRR A66G и MTR A2756G. Полиморфизм гена MTRR проявляется в замещении аденина (А) на гуанин (G) в позиции 66 и обозначается как А66G. Замена изолейцина на метионин приводит к снижению функциональной активности фермента и сопровождается ГГЦ. Полиморфизм гена MTR проявляется в замещении аденина (А) в позиции 2756 на гуанин (G) и обозначается как А2756G. Замена аспарагиновой кислоты на глицин приводит к модификации биохимических свойств фермента и сопровождается ГГЦ [4, 5].

Показано, что гомоцистеин играет важную роль в формировании атеросклеротических изменений и способствует прогрессирующему течению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее распространенной патологией является облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Данное заболевание составляет около 20% от всех ССЗ, 1/3 пациентов становятся инвалидами через 3-5 лет после появления симптомов данной патологии. В частности, поражается бедренно-подколенный сегмент (БПС). Самым частым вмешательством у пациентов с БПС является бедренно-подколенное шунтирование.

Цель исследования. Оценить распределение генетических полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ЗАНК, перенесших БПШ.

Материалы и методы. В исследование вошли 62 пациента (60 (96,8%) мужчины и 2 (3,2%) женщины). Средний возраст пациентов составил 64 [61; 68] года. 29 (46,8%) пациентов имели хроническую артериальную недостаточность 2Б стадии по классификации Фонтейна-Покровского, 14 (22,6%) 3 стадию и 19 (30,6 %) 4 стадию.

Результаты и их обсуждения. 53 (85,5%) пациентам было выполнено изолированное БПШ реверсированной аутовеной, в 7 (11,3%) случаях данное вмешательство выполнено после ангиопластики и стентирования подвздошного сегмента и в 2 (3,2%) случаях после эндартерэктомии из аорто-подвздошно-бедренного сегмента.

В результате исследования было установлено, что среди пациентов с ЗАНК после БПШ большинство были носителями гетерозиготного генотипа A/G гена A2756G MTR (n = 34) и нормального гомозиготного генотипа A/A гена A1298C MTHFR (n=34). Для гена C766T MTHFR большинство оказалось носителями доминантного гомозиготного генотипа C/C (n=32). Для гена A66G MTR большинство оказалось носителями гетерозиготного генотипа A/G (n=27).

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводам, что распределение аллелей исследуемых генетических полиморфизмов, совпадает с данными научной литературы. Гомозиготные доминантные аллели A/A и C/C исследуемых генетических полиморфизмов MTHFR не предрасполагают к развитию ГГЦ, так как являются защитными. Гетерозиготный аллель A/G гена A2756G MTR и A/G гена A66G MTR встречаются с частотой 20-30% и 40-50% соответственно. Наличие данных аллелей приводит к развитию ГГЦ. Следовательно, пациентов с ЗАНК после выполненных БПШ, у которых диагностированы аллели A/G генетических полиморфизмов A2756G MTR и A66G MTR следует относить к группе высокого риска в виду наличия у них ГГЦ. Данная патология, способствуя прогрессирующему течению атеросклероза и предрасположенности к тромбообразованию, обуславливает развитие неблагоприятных исходов реваскуляризирующих операций, в частности БПШ.

Выводы

1. Изолированное БПШ было выполнено 85,5% исследуемых пациентов.
2. Наиболее распространёнными аллелями изучаемых генетических полиморфизмов у пациентов с ЗАНК после БПШ оказались A/G гена A2756G MTR (n=34) и A/A гена A1298C MTHFR (n=34).

Список литературы

1. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art / Esse [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol 4. – P. 20-867.
2. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / Kim J. [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2018. – Vol 41. – P. 372-383.
3. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis / Zhao J [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2017. – Vol 26. – P. 2695-2699.
4. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. / Paradkar MU [et al.] // Indian J Clin Biochem. – 2020. – Vol 35. – P. 465-473.
5. Hiraoka M. Genetic polymorphisms and folate status. / M Hiraoka, Y Kagawa. // Congenit Anom (Kyoto). – 2017. – Vol 57. – P. 142-149.