

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА НА ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Обухович А.Р., Иоскевич Н.Н., Ждонец С.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно,
Республика Беларусь*

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

Введение. Распространенность облитерирующего атеросклероза, увеличение количества обусловленных им сердечно-сосудистых заболеваний приводит к поиску причин и точек воздействия на данное заболевание. Известно, что гомоцистеин участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, ключевой для атеросклероза. Доказано негативно влияние гомоцистеина на гладкомышечные клетки стенок сосудов, тромбоциты, липиды крови, оксид азота, систему коагуляции, а также на развитие инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Повышенное содержание гомоцистеина – гипергомоцистеинемия – имеет генетическую предрасположенность. В ее контексте рассматриваются гены фолатного цикла. Наиболее известные из них: C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), A66G гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR), A2756G гена метионинсинтазы (MTR). MTHFR – фермент, принимающий участие в процесс реметилирования гомоцистеина в метионин. Мутации его гена приводят к снижению активности фермента. MTR играет важную роль в повторном метилировании гомоцистеина. MTRR – фермент, участвующий в восстановлении функции MTR. Отмечена связь обоих ферментов с атеросклерозом.

Цель. Изучить характер окклюзионно-стенотического поражения и результаты реваскуляризирующих операций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом в зависимости от полиморфизмов генов фолатного цикла: C677T и A1298C гена MTHFR, A66G гена MTRR, A2756G гена MTR.

Материалы и методы. Обследован 31 пациент с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, находящийся на лечении в отделениях гнойной и сосудистой хирургии УЗ «Гродненская университетская клиника». Средний возраст пациентов составил $64,54 \pm 7,45$ лет. Мужчин было 24, женщин - 7. У 19 пациентов сопутствующим заболеванием был сахарный диабет 2-го типа. Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей (ХАННК) 2б стадии (по Фонтену-А.В. Покровскому) отмечена в 2 случаях, 3 – в 2, 4 – в 27. Всем пациентам перед планируемым оперативным вмешательством производился забор крови из локтевой вены, а также выполнялась селективная ангиография либо КТ-ангиография. На основании данного исследования оценивался характер и уровень окклюзионно-стенотического поражения и выставлялись показания к определенному виду

оперативного лечения. Пациентам выполнены 30 операций: рентгенэндоваскулярных вмешательств - 14 (из них ангиопластик – 9, стентирований – 5), открытых реваскуляризации - 12, первичных ампутаций на уровне средней трети бедра – 4. Проведен консервативно 1 пациент. Среди открытых реконструктивных операций наиболее распространенным видом было бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) аутовеной (выше щели коленного сустава – в 3 случаях, ниже – в 6), дважды БПШ сочеталось с эндартерэктомией из наружной подвздошной артерии. У одного пациента выполнено протезирование аорты, у одного – бифеморальное аорто-бедренное шунтирование, у одного – эндартерэктомия из общей бедренной артерии. Определение исследуемых полиморфизмов генов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» в соответствии с протоколами реакции фирмы производителя ООО «Синтол» и компании ООО НПФ «Литех», РФ. Пациенты наблюдались в послеоперационном периоде $19,3 \pm 24,6$ месяца. За неблагоприятный исход хирургического вмешательства была принята необходимость повторной операции, высокой ампутации или летальный исход в раннем и ближайшем послеоперационных периодах. Оклюзионно-стенотическое поражение оценивалось цифровыми показателями 1, 2 и 3 в зависимости от количества пораженных уровней (аорто-подвздошный, бедренно-подколенный, берцовый). Статистический анализ проводился в системе Microsoft Excel и Statistica 10,0. С помощью онлайн-калькулятора проведен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов в выборке равновесию Харди-Вайнберга. Анализ ассоциаций неблагоприятных исходов и количества уровней, занятых атеросклерозом, с генотипом, а также множественный анализ частоты встречаемости аллелей проведен с помощью программного обеспечения SNPStats (Institut Català d'Oncologia, Испания). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение аллелей и генотипов всех исследуемых полиморфизмов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Генотипы распределились следующим образом. Полиморфизм С677Т гена MTHFR: генотип СС – 45%, СТ – 45%, ТТ – 10%, аллель С – 68%, аллель Т – 32%. Полиморфизм А1298С гена MTHFR: генотип АА – 61%, АС – 32%, СС – 6%, аллель А – 77%, аллель С – 23%. Полиморфизм А66G гена MTRR: генотип АА – 32%, АG – 42%, GГ – 26%, аллель А – 53%, аллель G – 47%. Полиморфизм А2756G гена MTR: генотип АА – 58%, АG – 39%, GГ – 3%, аллель А – 77%, аллель G – 23%.

Сравнительный анализ зависимости необходимости повторного оперативного вмешательства у пациентов в раннем и ближайшем послеоперационном периоде с генотипом исследуемых полиморфизмов генов выявил положительную корреляция доминантного генотипа АА гена MTR (А2756G) по кодоминантной ($p=0,047$) и доминантной модели наследования ($p=0,013$), а генотипов АА-GG по сверхдоминантной ($p=0,019$) с

вышеупомянутым неблагоприятным исходом. Связи с другими генотипами не выявлено.

Анализ зависимости между необходимостью выполнения высокой ампутации нижней конечности в раннем и ближайшем послеоперационных периодах и генотипом исследуемых полиморфизмов генов показал более частую встречаемость генотипов AA-AC гена MTHFR (A1298C) по рецессивной модели наследования ($p=0,043$). в группе пациентов с данным неблагоприятным исходом. Такая же связь прослеживается с генотипами CC-ST гена MTHFR (C677) по сверх-доминантной модели наследования ($p=0,046$).

При сравнении количества занятых окклюзионно-стенозирующим процессом уровней артерий с исследуемыми полиморфизмами статистически значимой разницы не получено. Аналогичные данные получены при исследовании влияния генотипа на летальный исход в послеоперационном периоде.

Выводы. Имеется связь доминантного генотипа AA и генотипов AA-GG гена MTR (A2756G), генотипов AA-AC гена MTHFR (A1298C), а также генотипов CC-ST гена MTHFR (C677) с неблагоприятными исходами у пациентов, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей.