

**АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
АМИНОКИСЛОТ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С
ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ
БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

*Панасюк О.В., Горячев П.А., Труханов А.В., Кардис П.А.,
Косяник Д.О., Труханов Г.А., Юровский Ч.Ф.*

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродненская университетская клиника*

**ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF POLYMORPHISMS OF GENES
OF FOLATE CYCLE ENZYMES AND SULFUR-CONTAINING AMINO
ACIDS AMONG PATIENTS WITH DIAGNOSED COMPLICATIONS
AFTER FEMORAL-POPLITEAL BYPASS**

*Panasiuk O.V., Goryachev P.A., Trukhanov A.V., Kardis P.A., Kosianik D.O.,
Trukhanov G.A., Yurovsky Ch.F.*

*Grodno State Medical University
Grodno University Clinic*

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения в развитых странах. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является тяжелой и многофакторной патологией. По результатам одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому актуальным является поиск «новых» факторов риска атеротромбоза - увеличение уровня гомоцистеина (Нсу) в крови. Повышение уровня Нсу в крови называется гипергомоцистеинемией (ННсу). Объяснить сосудистую токсичность, связанную с Нсу, можно несколькими механизмами: окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, воспаление. Эти патогенетические процессы ведут к прогрессирующему течению заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК). Уровень ГЦ в крови может повышаться по двум причинам: генетические факторы и витаминдефицитные состояния (недостаток В6, В12, В1 и В9). Дефекты генов ферментов, контролирующих обменные процессы фолатного и метионинового цикла, являются основной причиной ННсу.

Мутации в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) - основная причина ННсу. С677Т MTHFR - вариант, в котором цитозин (С) замещается на тимин (Т) в позиции 677, замена аланина на валин снижает функциональную активность фермента с развитием ННсу. А1298С MTHFR - вариант, в котором аденин (А) замещается на цитозин (С) в позиции 1298, замена глутаминовой кислоты

на аланин снижает активность фермента. Мутации в генах, кодирующих метионин-синтаза-редуктазу (MTRR) и метионин-синтазу (MTR), приводят к снижению активности ферментов с развитием ННсу. A66G MTRR – полиморфизм, проявляющийся в замещении аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66, происходит замена изолейцина на метионин. A2756G MTR – полиморфизм, проявляющийся в замещении аденина (A) в позиции 2756 на гуанин (G) с заменой аспарагиновой кислоты на глицин.

ННсу приводит к прогрессирующему течению атеросклеротического процесса в организме человека. По статистике окклюзионно-стенозическое поражение магистрального артериального русла нижних конечностей чаще встречается в бедренно-подколенном сегменте (БПС). А наиболее распространённым реваскуляризирующим открытым вмешательством у пациентов с поражением БПС является бедренно-подколенное шунтирование (БПШ).

Цель. Оценить распределение полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровни серосодержащих аминокислот у пациентов с диагностированными осложнениями после БПШ.

Материалы и методы. В исследование вошли 62 пациента (60 мужчин и 2 женщины). Средний возраст пациентов (Me [25%; 75%]) составил 64 [61; 68] года. Хроническая артериальная недостаточность IIБ стадии по классификации Фонтейна-Покровского была диагностирована у 29 (46,8%) пациентов, III – у 14 (22,6%), IV – у 19 (30,6%). Изолированное БПШ реверсированной аутовеной было выполнено 53 (85,5%) пациентам. В 7 (11,3%) случаях данное вмешательство выполнено после ангиопластики и стентирования подвздошного сегмента. В 2 (3,2%) случаях БПШ предшествовала эндартерэктомия из аорто-подвздошно-бедренного сегмента.

Молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов генов C677T MTHFR, A1298C MTHFR, A2756G MTR и A66G MTRR был выполнен на базе лаборатории молекулярно-генетических методов исследования УО «Гродненский государственный медицинский университет». Уровни серосодержащих аминокислот (Нсу, цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly), gamma-GluCys и глутатион (GSH)) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Результаты и обсуждение. Средний срок наблюдения за пациентами составил 16 [12; 20] месяцев. Осложнения в виде тромбоза шунта были диагностированы у 18 пациентов. Среди данной группы пациентов большинство оказались носителями гомозиготного аллеля A/A гена A1298C MTHFR (n=9) и гетерозиготного аллеля A/C (n=8). Для гена C766T MTHFR большинство оказались носителями гетерозиготного аллеля C/T (n=10) и гомозиготного аллеля C/C (n=8). А вот мутантный гомозиготный аллель T/T, который наиболее часто связывают с развитием ННсу, среди пациентов с осложнениями обнаружен не был. Для гена A2756G MTR большинство оказались носителями гетерозиготного аллеля A/G (n=11), а для гена A66G MTRR большинство оказались носителями нормального гомозиготного

аллеля А/А (n=7). Показатели серосодержащих аминокислот были следующими (мкмоль/л): Hcy = 20,5 [15,9; 24,9], Cys = 423,3 [363,2; 517,7], CysGly = 31,7 [25,4; 40,3], gamma-GluCys = 8,5 [5,5; 11,1] и GSH = 3,5 [3,0; 4,4]. Проанализировав уровни серосодержащих аминокислот, мы диагностировали наличие у пациентов с осложнениями ННсу. Помимо этого был выявлен высокий уровень CysGly, который потенцирует трансформацию в крови Fe^{3+} в Fe^{2+} . Это ведёт к развитию оксидантного стресса, окислению липопропротеидов низкой плотности, а, следовательно, и к прогрессирующему росту атеросклеротических бляшек.

Выводы. Наиболее распространёнными аллелями изучаемых генетических полиморфизмов оказались А/А гена А1298С МТНFR (n=9), С/Т гена С766Т МТНFR (n=10), А/ G гена А2756 G МTR (n=11) и А/А гена А66G МТRR (n=7).

У пациентов с диагностированными осложнениями после БПШ была установлена ННсу (Hcy =20,5 мкмоль/л)