

# МОНИТОРИНГ ГЕНЕТИЧЕСКОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ШУНТИРУЮЩЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

*Косяник Д.О., Твёрдый М. А.  
Научный руководитель: ассист. Панасюк О. В.*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

**Резюме.** В исследование были включены пациенты с диагностированными осложнениями после бедренно-подколенного шунтирования. Осложнения в виде тромбоза шунта были диагностированы у 18 пациентов. 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 MTR (n=11) и А/А гена А66G MTRR (n=7). Среди данной группы пациентов 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].

**Ключевые слова:** шунтирование, ген, полиморфизм, аминокислоты, осложнения.

**Актуальность.** Заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС) являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения в развитых странах. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является тяжелейшим многофакторным ЗССС. 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 (Hcy) в крови. Повышение уровня Hcy в крови называется гипергомоцистеинемией (HHcy). Объяснить сосудистую токсичность, связанную с Hcy, можно несколькими меха-

низмами: 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 HHcy.

Мутации в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТНFR) - основная причина HHcy. С677Т МТНFR - вариант, в котором цитозин (С) замещается на тимин (Т) в позиции 677, замена аланина на валин снижает функциональную активность фермента с развитием HHcy. А1298С МТНFR - вариант, в ко-

тором 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. А66G MTRR – полиморфизм, проявляющийся в замещении аденина (А) на гуанин (G) в позиции 66, происходит замена изолейцина на метионин. А2756G MTR – полиморфизм, проявляющийся в замещении аденина (А) 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-стенотическое 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.

**Задачи:**

1. Исследовать генетический статус пациентов, пренесших шунтирующее вмешательство.
2. Исследовать аминокислотный статус пациентов, пренесших шунтирующее вмешательство.

3. Диагностировать пациентов с осложнениями в исследовательской группе.

**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 С677Т MTHFR, А1298С MTHFR, А2756G MTR и А66G 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 их 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 А/А гена А1298С МТНFR (n=9) и гетерозиготного аллеля А/С (n=8). Для гена С766Т МТНFR большинство оказались носителями гетерозиготного аллеля С/Т (n=10) и гомозиготного аллеля С/С (n=8). А вот мутантный гомозиготный аллель Т/Т, который наиболее часто связывают с развитием ННсу, среди пациентов с осложнениями обнаружен не был. Для гена А2756G МTR большинство оказались носителями гетерозиготного аллеля А/Г (n=11), а для гена А66G МТRR большинство оказались носителями нормального гомозиготного аллеля А/А (n=7). Показатели серосодержащих аминокислот были следующими (мкмоль/л): Нсу = 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 се-

росодержащих 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 липопротеидов низкой плотности, а, следовательно, и к прогрессирующему росту атеросклеротических бляшек.

#### Выводы:

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

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

#### Литература

1. Филиппова А. С., Курносова Н. А. Роль кардиомаркеров в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор).
2. Степанова Т. В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) //Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – №. 1. – С. 34-41.
3. 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.
4. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / Kim J. [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2018. – Vol 41. – P. 372-383.
5. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis / Zhao J [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2017. – Vol 26. – P. 2695-2699.

# MONITORING OF THE GENETIC AND AMINO ACID STATUS OF PATIENTS UNDERGOING BYPASS SURGERY WITH DIAGNOSED COMPLICATIONS

*Kosianik D. O., Tsviordy M. A.  
Tutor: assistant Panasyuk O. V.  
Grodna State Medical University, Grodna*

**Resume.** The study included patients with diagnosed complications after femoral-popliteal bypass surgery. Complications in the form of shunt thrombosis were diagnosed in 18 patients. The most common alleles of the studied genetic polymorphisms were A/A of the A1298C MTHFR gene (n=9), C/T of the C766T MTHFR gene (n=10), A/G of the A2756 G MTR gene (n=11) and A/A of the A66G MTRR gene (n=7). Among this group of patients, the indicators of sulfur-containing amino acids were as follows (mmol/l): Hcl = 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] and GSH = 3.5 [3.0; 4.4].

**Keywords:** bypass surgery, gene, polymorphism, amino acids, complications.