

УДК 616.127-005.8+575.113(477)

# Поліморфізм генів фолатного циклу в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда: результати дослідження української популяції

Є.В. Андреев<sup>1</sup>, Ю.М. Макуха<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня м. Києва**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, поліморфізм генів, популяція

Незважаючи на всі зусилля медичної спільноти, поширеність хвороб системи кровообігу, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), в Україні не зменшується, в тому числі серед осіб працездатного віку (9158 – у 2009 р. та 9704 – у 2013 р.). Це становить не лише медичну, а й соціально-економічну проблему країни. Окремим стає питання профілактики та лікування пацієнтів працездатного віку з інфарктом міокарда (ІМ). Велика частка таких хворих не має тривалого анамнезу захворювання, тому питання профілактики та визначення предикторів виникнення ІМ – важливе завдання.

Одним із чинників, що можуть вплинути на виникнення серцево-судинних захворювань, вважають порушення обміну фолатів. Фолатний цикл – каскадний процес, контрольований ферментами, що як коферменти мають похідні фолієвої кислоти. Ключовий момент у цьому процесі – синтез метіоніну з гомоцистеїну. Це досягається в процесі перетворення фолатів: відновлення 10-метилентетрагідрофолату до 5-метилентетрагідрофолату, який несе метильну групу, необхідну для перетворення гомоцистеїну в метіонін. Відновлення фолатів відбувається за допомогою ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Метильна група переноситься на вітамін В<sub>12</sub>, який потім віддає її гомоцистеїну, утворюючи метіонін за допомогою ферменту метіонінсинтази (MTR). Однак у деяких випадках В<sub>12</sub> може окиснюватися, що призводить до пригнічення

MTR. Для підтримки активності ферменту необхідно відновне метилування за допомогою ферменту метіонін-синтази-редуктази (MTRR).

Порушення фолатного циклу (зокрема генетичне) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. Мутації в генах розглянутих ферментів, особливо MTHFR 677 C>T, MTR 1298 A>G, MTRR 66 A>G, призводять до зниження каталітичної активності та істотно впливають на інтенсивність фолатного метаболізму, що передбачає накопичення гомоцистеїну [2, 4].

Надмірне накопичення гомоцистеїну всередині клітини може завдати їй непоправної шкоди (пошкодження ДНК, порушення діяльності клітини, аж до загибелі). Гомоцистеїн має здатність чинити пряму цитотоксичну дію на ендотелій артерій. Крім того, гомоцистеїн активує систему зсідання крові, агрегаційну активність тромбоцитів, сприяє підвищенню в крові вмісту холестерину, підвищує мітотичну активність гладеньком'язових клітин судин, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку атеросклерозу та асоційованих з ним захворювань.

Ген MTHFR кодує амінокислотну послідовність ферменту MTHFR, що відіграє ключову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. При дослідженні зв'язку між мутацією 677T і серцево-судинними захворюваннями виявлено, що гомозиготна мутація 677T/T трапляється набагато частіше в групі хворих, ніж у здорових донорів [3, 6]. У молодих пацієнтів з ішемією гомози-

готу Т/Т виявляли в 1,2 разу частіше, ніж у здорових [5]. Метааналіз 40 незалежних досліджень пацієнтів з ІХС, що узагальнює дані 11 162 хворих і 12 758 здорових донорів, показав збільшення ризику розвитку ІХС у 1,16 разу за наявності гомозиготи Т/Т [11]. Невисокий ступінь ризику пов'язаний з гетерогенністю аналізованих вибірок населення. При дослідженні гомогенних вибірок (індивідуальні дослідження, а не метааналіз) реєстрували значно вищий ступінь ризику.

Ген MTRR кодує амінокислотну послідовність ферменту, що відіграє важливу роль у синтезі білка і бере участь у великій кількості біохімічних реакцій, пов'язаних з перенесенням метильної групи.

Згідно з останніми даними ключову роль у розвитку ІМ відіграє комбінація спадкової схильності та чинників ризику. Так, у поєднанні з курінням мутантний генотип Т/Т MTHFR (поліморфізм 677 С>Т) додатково підвищує ризик розвитку ІМ в 2,7 разу порівняно з пацієнтами з нейтральним генотипом, які не курять [1, 8–10]. Інформація про поліморфізм генів фолатного циклу важлива для призначення адекватної та своєчасної профілактики тромбозів.

Мета роботи – визначити поширеність поліморфізму генів фолатного обміну у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, порівняно зі здоровими особами в українській популяції.

## Матеріал і методи

У дослідження залучено чоловіків (n=51) віком до 50 років (у середньому (43,21±2,80) року), котрі перенесли ІМ та проходили лікування і реабілітацію в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва протягом 2011–2014 рр. Діагноз ІМ встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв Європейської асоціації кардіологів (2012) У дослідження не залучали пацієнтів із супутнім цукровим діабетом, клапанними вадами серця, спадковою гіперліпідемією, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA. Також вилучали пацієнтів, що мали артеріальну гіпертензію 2–3-го ступеня. Допускали наявність гіпертензії 1-го ступеня в анамнезі. Як контрольну групу обстежено 35 здорових чоловіків відповідного віку без ознак ураження серцево-судинної системи за клініко-анамнестичними даними та результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих, які перенесли інфаркт міокарда, та здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=35)	Хворі з ІМ (n=51)
Вік, роки (M±m)	41,4±2,9	43,2±2,8
Куріння	15 (42,9 %)	27 (52,9 %)
Артеріальна гіпертензія	0	4 (7,8 %)*
Обтяжена спадковість	6 (17,1 %)	11 (21,6 %)

**Примітка.** \* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким в осіб контрольної групи (P<0,05).

Визначали поліморфізм генів MTHFR 677 та MTHFR 1298, MTR 2756, MTRR 66, котрі відповідають за ключові механізми обміну фолатів. Генетичний аналіз проводили в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Виділення та очищення ДНК із ворсин хоріону проводили методом фенол-хлороформної екстракції [7]. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Наявність та специфічність проходження її перевіряли шляхом електрофорезу в 2 % агарозному гелі.

Статистичну обробку виконували з використанням пакета Statistica Base 10.0 (StatSoft, США).

## Результати та їх обговорення

Групи обстежених статистично значуще не відрізнялися за віком, часткою курців та осіб з обтяженим спадковим анамнезом (P>0,05; табл. 1). Відсутність серцево-судинних захворювань у курців контрольної групи можна пояснити відносно малим стажем куріння та молодим віком чоловіків. У 4 (7,8 %) хворих відзначено артеріальну гіпертензію, котра в анамнезі була не вищою, ніж 1-го ступеня, що до виникнення ІМ відповідало низькому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Дослідження поліморфізму генів показало, що гетерозиготний тип MTHFR 677 СТ мали 29 (56,9 %) хворих, котрі перенесли ІМ, та 12 (34,3 %) здорових осіб (P<0,05), гетерозиготний MTHFR 1298 АС – відповідно 25 (49,0 %) та 9 (25,7 %) осіб (P<0,05). Гомозиготний тип MTHFR 677 ТТ мали 2 (3,9 %) пацієнти, які перенесли ІМ, та 1 (2,9 %) обстежений контрольної групи (P>0,05), що може бути обумовлено малою кількістю спостережень (табл. 2). Відносний ризик для полімор-

Таблиця 2

Поширення гетерозиготного поліморфізму генів фолатного циклу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, та здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=35)	Хворі з ІМ (n=51)
MTHFR 677	12 (34,3 %)	29 (56,9 %)*
MTHFR 1298	9 (25,7 %)	25 (49,0 %)*
MTR 2756	8 (22,9 %)	16 (31,4 %)
MTRR 66	12 (34,3 %)	30 (58,8 %)*

**Примітка.** \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

фізму (гетеро- та гомозиготного) MTHFR 677 щодо розвитку ІМ становить  $1,44 \pm 0,18$ .

Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці гетерозиготного поліморфізму, аналіз MTR 2756 показав, що в групі хворих, які перенесли ІМ, 4 (3,8 %) пацієнти мали гомозиготний тип GG, у той час як у контрольній групі в жодного чоловіка не спостерігали цієї мутації ( $P < 0,05$ ). Схожі результати отримані для MTRR 66: 10 (19,6 %) хворих, які перенесли ІМ, мали гомозиготну мутацію, а в контрольній групі її спостерігали лише в 1 (2,9 %) особи ( $P < 0,05$ ). Відносний ризик для поліморфізму (гетеро- та гомозиготного) MTRR 66 щодо розвитку ІМ становить  $1,58 \pm 0,18$ .

Таким чином, статистично значуще більша поширеність поліморфізму генів MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 серед молодих пацієнтів, котрі перенесли ІМ, свідчить про можливий вплив порушень обміну фолатів на патогенез ІМ у молодому віці. Наявність генетичної схильності суттєво збільшує ризик виникнення ІМ у цій групі пацієнтів.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистичне опрацювання даних, редагування тексту – Є.А.; збір матеріалу, написання тексту, огляд літератури – Ю.М.*

## Література

1. Анисенкова А.Ю., Ковалев Ю.Р., Кучинский А.П. и др. Структурные особенности ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца // Артериальная гипертензия.– 2008.– № 1.– С. 53–58.
2. Бушуева О.Ю., Долженкова Е.М., Барышев А.С. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей Центральной России // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник.– 2015.– № 4.– С. 76–80.
3. Antoniadou C., Shirodaria C., Leeson P. et al. MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis // Circulation.– 2009.– Vol. 119 (18).– P. 2507–2715.
4. Benjamin L., Brown N., Burke G. et al. American Heart Association Cardiovascular Genome-Phenome Study: foundational basis and program // Circulation.– 2015.– Vol. 131 (1).– P. 100–112.
5. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Rebrikov D.V. et al. Prothrombotic polymorphisms and long-term prognosis of patients with stable ischemic heart disease // Rational Pharmacotherapy in Cardiology.– 2011.– Vol. 7 (4).– P. 409–425.
6. Ma J., Stampfer M.J., Hennekens C.H. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians // Circulation.– 1996.– Vol. 94 (10).– P. 2410–2416.
7. PCR: a practical approach / Ed. M.J. McPherson, P. Quirke, G.R. Taylor.– Oxford: IRL Press, 1991.– 253 p.
8. Schmitz C., Lindpaintner K., Verhoef P. et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study // Circulation.– 1996.– Vol. 94 (8).– P. 1812–1814.
9. Schwartz S.M., Siscovick D.S., Malinow M.R. et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene // Circulation.– 1997.– Vol. 96 (2).– P. 412–417.
10. Uçar F., Celik S., Yücel B. et al. MTHFR C677T polymorphism and its relationship to myocardial infarction in the Eastern Black Sea region of Turkey // Archives of Medical Research.– 2011.– Vol. 42 (8).– P. 709–712.
11. Zee R.Y., Mora S., Cheng S. et al. Abstract 3936: Homocysteine concentration, 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism, and intake of folate and B-vitamins in 24,968 asymptomatic women // Circulation.– 2006.– Vol. 114 (Suppl. 18).– P. 846.

Надійшла 12.02.2017 р.

## Полиморфизм генов фолатного цикла у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: результаты исследования украинской популяции

Е.В. Андреев<sup>1</sup>, Ю.М. Макуха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

<sup>2</sup> *Александровская клиническая больница г. Киева*

**Цель работы** – определить распространенность полиморфизма генов фолатного обмена у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), по сравнению со здоровыми лицами в украинской популяции.

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты (51 мужчина) в возрасте до 50 лет (в среднем  $43,21 \pm 2,80$  года), перенесшие ИМ, которые находились на лечении и реабилитации в Александровский клинической больнице г. Киева в течение 2011–2014 гг. Контрольную группу составили 35 мужчин, не имевших статистически значимых различий с больными по возрасту, количеству курильщиков и лиц с отягощенным наследственным анамнезом.

**Результаты.** Исследование полиморфизма генов показало, что гетерозиготный тип MTHFR 677 CT имели 29 (56,9 %) больных, перенесших ИМ, и 12 (34,3 %) здоровых лиц ( $P < 0,05$ ), гетерозиготы MTHFR 1298 AC – 25 (49,0 %) больных и 9 (25,7 %) здоровых ( $P < 0,05$ ).

**Выводы.** Статистически значимо большая распространенность полиморфизма генов MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 среди молодых пациентов, перенесших ИМ, свидетельствует о возможном влиянии нарушений обмена фолатов на патогенез ИМ в молодом возрасте. Наличие генетической предрасположенности существенно увеличивает риск возникновения ИМ в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, полиморфизм генов, популяция.

## Gene polymorphism of folate metabolism in patients with myocardial infarction: results of studying in the Ukrainian population

Ye.V. Andryeyev<sup>1</sup>, Yu.M. Makukha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Oleksandriivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to determine the prevalence of gene polymorphism of folate metabolism in patients with myocardial infarction (MI) compared to healthy subjects in Ukraine.

**Material and methods.** The study involved 51 male, age up to 50 years (mean  $43.21 \pm 2.8$  yrs), who survived myocardial infarction in 2011–2014. The control group consisted of 35 male subjects, having no significant differences regarding age, smoking and hereditary history.

**Results.** The study of gene polymorphism revealed heterozygous type MTHFR 677 CT in 29 (56.9 %) patients with MI and 12 (34.3 %) healthy individuals ( $P < 0.05$ ), heterozygote MTHFR 1298 AS – in 25 (49.0 %) patients and 9 (25.7 %) healthy subjects ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Higher prevalence of gene polymorphism of MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 among young survivors of myocardial infarction indicates the possible effect of folate metabolism disorders in the pathogenesis of myocardial infarction at a young age. The presence of genetic susceptibility significantly increases the risk of MI in this group of patients.

**Key words:** myocardial infarction, gene polymorphism, population.