

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Матлай О. І.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

Матлай О. І.

АСОЦІАЦІЯ ДЕЯКИХ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ З A1298C ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА N⁵,N¹⁰-МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРО-ФОЛАТРЕДУКТАЗИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Сумський державний університет (м. Суми)

olga.matlay@gmail.com

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль поліморфізму генів у розвитку патологічних станів і хвороб», № держ. реєстрації 0114U006297.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) знаходяться на першому місці серед причин смертності у світі [22]. Важливу роль у їхньому виникненні відіграють негативні «надбання» прогресу: гіподінамія, збільшення калорійності харчових продуктів, хронічний стрес. Ці фактори викликають неухильний ріст артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії та цукрового діабету.

Значення ожиріння як фактора ризику розвитку ССЗ останнім часом значно зросла, так як поширеність ожиріння у світовій популяції збільшилася. У таких проспективних дослідженнях, як Фремінгемське [16], Honolulu Heart Program [10], Study of Men Born in 1913 [4], Study of Women in Gothenburg [13], ожиріння ідентифіковано як значний чинник ризику виникнення серцево-судинних захворювань і смерті. Взаємоз'язок між ожирінням і ризиком смерті від серцево-судинних захворювань підтверджено у фінському дослідженні. Кожне збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик коронарної смерті на 1-1,5% [8]. У Honolulu Heart Program і Фремінгемському дослідженнях виявлено, що кількість пацієнтів, госпіталізованих з приводу ішемічного інсульту, збільшується на 10-30% у разі підвищення індексу маси тіла на 3 кг/м² [19]. Таким чином, ожиріння значно підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту, ішемічної хвороби серця та смерті від серцево-судинних захворювань. Висловлено думку, що за можливості розв'язання проблеми ожиріння середня тривалість життя збільшилася б на 4 роки [2]. Зайва вага сприяє підвищенню вмісту в крові холестерину, що сприяє еволюції атеросклерозу [3], у прогресуванні якого важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД) [1]. Серед багатьох причин, які впливають на розвиток ЕД важливе місце займає надлишок гомоцистеїну. Рівень гомоцистеїну в крові контролює ферментна система, одним із компонентів якої є N⁵,N¹⁰-метілентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Фермент кодується геном MTHFR,

що локалізується на короткому плечі першої хромосоми (1р36. 3) і складається з 11 екзонів. Більшість алельних варіантів цього гена (блізько 700 SNP) рідкісні [11]. Основними клінічно значущими є два поліморфізми: C677T в екзоні 4 і A1298C в екзоні 7 [14, 21]. Дослідження зв'язку A1298C поліморфізму гена MTHFR з розвитком ішемічного атеросклеротичного інсульту в осіб з надмірною вагою є неоднозначним, що спонукало до вивчення цього питання щодо української популяції.

Мета дослідження – проведення аналізу асоціації деяких антропометричних показників (росту, маси тіла та індексу маси тіла) з A1298C поліморфізмом гена N⁵,N¹⁰-метілентетрагідрофолат редуктази (MTHFR) з у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (IATI).

Об'єкт і методи дослідження. Для аналізу використано венозну кров 170 хворих з IATI (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – 64,7±0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів (36,3% жінок і 63,7% чоловіків), середній вік склав 76,7±0,93 роки. Ці групи не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P=0,294$ за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої (76,7±0,93 роки) був істотно вищим, ніж другої ($P<0,001$).

Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [12], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу

Таблиця 1
Аналіз ризику IATI залежно від генотипу за A1298C поліморфізмом гена MTHFR

Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR нижній	95 % CI для OR верхній
A/C	0,098	0,256	0,146	0,702	0,907	0,549	1,497
C/C	0,837	0,379	4,886	0,027	2,309	1,099	4,849

Примітка: порівняння проводилося відносно гомозигот за основним алелем (A/A); CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, комп'ютерної томографії головного мозку. У групі контролю відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску.

Маса тіла вимірювалася механічними вагами при госпіталізації або при покращенні стану пацієнтів. На основі антропометричних даних розраховували індекс маси тіла (IMT) за формулою: відношення маси тіла в кілограмах до квадрата зросту в метрах.

Визначення A1298C (rs1801131) поліморфізму гена MTHFR проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінетрацтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі – 20 °С. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Ізоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт A1298C поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' GCAAGTCCCCCAAGGAGG 3' і зворотного (antisense) – 5' GGGTCCCCACTCCAGCATC 3'. Праймери було синтезовано фірмою "Metabion" (Німеччина).

Для ампліфікації брали 50–100 нг

ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 пМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq-полімерази («Thermo Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента, що містив поліморфну ділянку, що вивчалася, складалася

Таблиця 2

Показники зросту, маси тіла та IMT загалом в групах порівняння залежно від варіантів генотипу A1298C поліморфізмом гена MTHFR (M±m)

		A/A	A/C	C/C	Разом	P
Зріст, см	Контроль	163,32±1,5 (57)	163,70±1,08 (54)	160,75±3,2 (12)	163,24±0,9 (123)	0,652
	IATI	169,53±1,07 (72)	168,7±0,87 (63)	168,17±1,4 (35)	168,94±0,6 (170)	0,690
Маса тіла, кг	Контроль	74,11±2,15	74,70±1,86	65,92±2,62	73,57±1,33	0,162
	IATI	79,83±1,64	81,10±1,66	80,77±1,76	80,5±0,99	0,845
IMT, кг/м ²	Контроль	27,79±0,69	27,92±0,68	25,59±0,98	27,63±0,45	0,329
	IATI	27,8±0,48	28,56±0,61	28,58±0,62	28,23±0,33	0,487

Примітка: Р – статистична значимість відмінностей середніх величин. У дужках – кількість пацієнтів.

Таблиця 3

Показники зросту, маси тіла та IMT в осіб жіночої і чоловічої статі в групах порівняння залежно від варіантів генотипу A1298C поліморфізмом гена MTHFR (M±m)

		A/A	A/C	C/C	F	P ₁
жінки						
Зріст, см	Контроль	157,3±2,27(21)	155,9±1,26 (17)	151,8±2,9(6)	1,017	0,371
	IATI	163,8±1,0(34)	164,0±1,05(25)	162,2±1,3(13)	0,498	0,610
	P ₂	0,0044	0,0001	0,0014		
Маса тіла, кг	Контроль	71,0±2,65	71,12±2,85	61,5±4,09	1,709	0,194
	IATI	76,29±1,89	78,8±2,6	78,77±3,7	0,387	0,687
	P ₂	0,1021	0,0580	0,0119		
IMT, кг/м ²	Контроль	28,8±1,1	29,36±1,33	26,7±1,62	0,609	0,549
	IATI	28,47±0,69	29,39±1,08	29,83±1,18	0,524	0,595
	P ₂	0,7897	0,9861	0,1469		
чоловіки						
Зріст, см	Контроль	166,8±1,8(36)	167,27±1,0 (37)	169,67±1,9(6)	0,286	0,752
	IATI	174,66±1,4(38)	171,76±0,9(38)	171,7±1,6(22)	1,814	0,169
	P ₂	0,0009	0,0016	0,5371		
Маса тіла, кг	Контроль	75,92±3,02	76,35±2,35	70,33±2,36	0,380	0,685
	IATI	83,0±2,5	82,6±2,14	81,95±1,77	0,043	0,958
	P ₂	0,9103	0,0528	0,0036		
IMT, кг/м ²	Контроль	27,19±0,88	27,26±0,78	24,5±1,05	0,869	0,423
	IATI	27,14±0,66	28,02±0,73	27,85±0,67	0,492	0,613
	P ₂	0,9636	0,4788	0,0243		

Примітка: F – критерій Фішера, P₁ і P₂ – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (P₁) і між контролем та IATI за t-критерієм Стьюдента (P₂). У дужках – кількість пацієнтів.

з 30 циклів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °С (45 с) і елонгація – 72 °С (1 хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С протягом 20 годин з 3 ОД рестриктази Mboll («Thermo Scientific», США) у буфері В такого складу: 10 мМ тріс-HCl (рН 7,5), 10 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл альбуміну. Ампліфікат складався з 145 пар нуклеотидів (п. н.). Генотип A/A ідентифікувався на електрофорограмі фрагментами – 29, 37,

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Таблиця 4

Зв'язок A1298C поліморфізму гена MTHFR з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб з IMT (IMT < 25 кг/м² та IMT ≥ 25 кг/м²)

	Генотип	Контроль, <i>n</i> (%)	IATI, <i>n</i> (%)
IMT<25 кг/м ²	A/A	16 (42,1)	17 (41,5)
	A/C	17 (44,7)	19 (46,3)
	C/C	5 (13,2)	5 (12,2)
$\chi^2=0,28$; $P=0,986$			
IMT≥25 кг/м ²	A/A	41 (48,2)	55 (42,6)
	A/C	37 (43,5)	44 (34,1)
	C/C	7 (8,2)	30 (23,3)
$\chi^2=8,246$; $P=0,016$			

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. Р – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Таблиця 5

Аналіз ризику IATI залежно від генотипу за A1298C поліморфізмом гена MTHFR

Гено-тип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR ниж-ний	95% CI для OR верх-ний
A/C	0,120	0,304	0,157	0,692	0,886	0,489	1,608
C/C	1,162	0,468	6,167	0,013	3,195	1,277	7,990

Примітка: порівняння проводилося відносно гомозигот за основним алелем (A/A); CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

79 п. н., генотип A/C- 29, 37, 79, 108 п. н., C/C=37, 108 п. н.

Результати досліджень та їх обговорення. Генотипування хворих з IATI та пацієнтів контрольної групи за A1298C поліморфізмом гена MTHFR дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом, а також у пацієнтів з нормальним і збільшеним індексом маси тіла. Генотипування хворих з IATI і порівняння одержаних даних з результатами рестрикційного аналізу в контрольній групі дало змогу виявити, що у хворих з IATI співвідношення гомозигот за основним алелем (A/A), гетерозигот (A/C) і гомозигот за мінорним алелем (C/C) складає 42,3%, 37,1% і 20,6%, а в контрольній групі – відповідно 46,0%, 44,3%, 9,7%. Відмінності в розподілі частот зазначених генотипів між групою хворих з IATI та контрольною групою були статистично достовірними ($P=0,039$). Цей висновок був підтверджений і методом логістичної регресії (табл. 1). У гомозигот за мінорним алелем ризик інсульту майже у 2,3 рази більший ($P=0,027$, $OR=2,309$), ніж у гомозигот за основним алелем.

У таблиці 2 наведено дані про величини зросту, маси тіла, індексу маси тіла (IMT) у хворих на IATI і у пацієнтів контрольної групи залежно від їхнього генотипу за A1298C поліморфізмом гена MTHFR. Як випливає з результатів дослідження, відмінності між середніми величинами всіх показників (зросту, маси тіла та IMT) були недостовірними як у контрольній групі, так і у хворих на IATI ($P > 0,05$).

Щодо порівняння між групами, то виявлено певні відмінності. Так, у хворих на IATI жінок із генотипом A/A та A/C зрост, а з генотипом C/C зрост і маса тіла були значно більшими, ніж у осіб контрольної групи з відповідним генотипом (табл. 3).

Це не впливало на IMT, що можна було пояснити пропорційністю відхилень показників зросту і маси тіла. У свою чергу чоловіки, носії основного алелю (A/A та A/C) з ішемічним атеротромботичним інсультом мали відмінності лише за зростом. Гомозиготи чоловічої статі за мінорним алелем (C/C) мали істотно вищу масу тіла ($P=0,0036$) та IMT ($P=0,0243$), порівняно з практично здоровими особами чоловічої статі відповідного генотипу (табл. 3).

При поділі пацієнтів на тих, що мають IMT < 25 кг/м², і тих, у кого IMT ≥ 25 кг/м², порівняння частоти досліджуваних генотипів дало такі результати (табл. 4). Як у контрольній групі, так і у хворих на IATI, розподіл трьох можливих варіантів генотипу за A1298C поліморфізмом гена MTHFR не відрізнявся у пацієнтів з IMT < 25 кг/м² ($P=0,986$). Проте в осіб з IMT ≥ 25 кг/м², які є носіями «патологічного» C/C алелю, ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту був більший ($P=0,016$). Що було підтверджено методом логістичної регресії. Гомозиготи за мінорним алелем з IMT ≥ 25 кг/м² у 3,2 рази ($P=0,013$, $OR=3,195$) більш схильні до розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту, ніж гомозиготи за основним алелем (табл. 5).

Одним з клінічно значущих поліморфізмів гена MTHFR є варіант, який розташований в екзоні 7. Відбувається заміна нуклеотиду аденину на цитозин у позиції 1298, що призводить до заміни глутамінової кислоти на аланін у білку (поліморфізм A1298C (Glu429Ala) гена MTHFR, rs1801131). Данна заміна призводить до зниження активності ферменту на 50%, більш вираженого у носіїв двох алелей 1298C (генотип C/C). Припускають, що пов'язане це з його інгібітором S-аденозілметіоніном. При зниженні активності MTHFR порушується доставка і метаболізм фолієвої кислоти, що призводить до накопичення гомоцистеїну в плазмі крові і розвитку гіпергомоцистеїнемії. Вивчення впливу поліморфізмів гена MTHFR на рівень гомоцистеїну індійців виявило більший вплив A1298C поліморфізму, в порівнянні з C677T [15]. Те, що A1298C поліморфізм пов'язаний з тяжкістю атеросклерозу сонніх артерій у хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, а поєднання A1298C та C677T однонуклеотидних поліморфізмів гена MTHFR значно підвищує ризик захворювання, підтвердили дослідження Aruna Poduri et al. [18]. Досліджування випадків мозкових катастроф у представників Туреччини та їх зв'язок з

C677T та A1298C поліморфізмами гена MTHFR, дало змогу стверджувати про те, що ці поліморфізми є незалежними факторами ризику для ішемічного та геморагічного інсультів, незалежно від інших атеротромботичних факторів [17]. Синергічний ефект MTHFR мутацій з рівнем гомоцистеїну та ризиком розвитку ішемічного інсульту також вказує і робота Almawi WY et al. [9]. Мета аналіз, проведений китайськими дослідниками (13 робіт), для вивчення асоціації A1298C поліморфізму гена MTHFR та інсульту (ишемічного та геморагічного), дав змогу виявити, що представники країн Азії, носії С/С генотипу більш скильні до ризику розвитку ішемічного інсульту [7]. У 2014 році Shan Kang et al. провели мета аналіз (13 досліджень) для оцінки зв'язку A1298C гена MTHFR та ішемічного інсульту у представників Європи та Азії. Значні асоціації було виявлено в азіатів [6]. У

результаті вивчення впливу A1298C поліморфізму на ризик розвитку інсульту дорослих на основі 15 досліджень, було виявлено значну дію даного поліморфізму на порушення мозкового кровотоку у дорослого населення, особливо в азіатській популяції [5].

Висновки. В українській популяції існує зв'язок A1298C поліморфізму гена N⁵,N¹⁰-MTHFR з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб зі збільшеним індексом маси тіла. Носії С/С генотипу з індексом маси тіла ≥25 кг/м², у 3,2 рази більш скильні до розвитку IATI, ніж носії А/А генотипу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані в роботі результати ще раз свідчать про необхідність подальших досліджень у даному напрямку з метою виявлення нових поліморфних варіантів генів-кандидатів серцево-судинних захворювань, а саме ішемічного атеротромботичного інсульту.

Література

- Гомазков О. А. Эндокринное дерево / Гомазков Олег Александрович – Природа. – 2000. – № 5. – С. 38-46.
- Европейская хартия по борьбе с ожирением / Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением «Питание и физическая активность в интересах здоровья», Стамбул, Турция, 15-17 ноября 2006 г. // Документ ВОЗ EUR/06/5062700/8, 16 ноября 2006 г. – ВОЗ, 2006. – 7 с.
- Литвиненко Н. В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва, І. І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, вип. 4 (36), ч. 1. – С. 55-58.
- Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death : 13year follow up of participants in the study of men born in 1913 / B. Larsson, K. Svardsudd, L. Welin [et al.] // Br. Med. J. – 1984. – № 1. – Р. 1401-1404.
- A Meta-Analysis of the Relationship between MTHFR Gene A1298C Polymorphism and the Risk of Adult Stroke / M. J. Zhang, Z. C. Hu, Y. W. Yin [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2014. – Vol. 38 (6). – Р. 425-32.
- Association of the A1298C polymorphism in MTHFR gene with ischemic stroke / S. Kang, Y. Wu, L. Liu [et al.] // J. Clin. Neurosci. – 2014. – Vol. 21 (2). – Р. 198-202.
- Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis / Q. Lu, J. Lu, W. Wu [et al.] // Zhang. Genet. Mol. Res. – 2013. – Vol. 19, 12 (4). – Р. 6882-6894.
- Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality, 15 year follow up of middle*aged men and women in eastern Finland / P. Jousilahti, J. Tuomilehto, E. Vertanen [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – Р. 1372-1379.
- Case-control Study of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and hyperhomocysteinemias and risk of stroke / W. Y. Almawi, A. Khan, S. S. Al-Othman [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 18 (5). – Р. 407-408.
- Central obesity and coronary heart disease in men / R. P. Donahue, R. D. Abbot, E. Bloom [et al.] // Lancet. – 1987. – Vol. 1. – Р. 821-824.
- Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria / S. Sibani, B. Christensen, E. O'Ferrall [et al.] // Hum Mutat. – 2000. – Vol. 15 (3). – Р. 280 – 287.
- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – Р. 35-41.
- Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden / L. Lapidus, C. Bengtsson, B. Larsson [et al.] // Br. Med. J. – 1984. – Vol. 289. – Р. 1250-1261.
- Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) / P. Goyette, A. Pai, R. Milos [et al.] // Mamm. Genome. – 1998. – Vol. 9. – Р. 652-656.
- Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population / Jitender Kumar, Swapan K. Das, Priyanka Sharma [et al.] // Journal of Human Genetics December. – 2005. – Vol. 50 (12). – Р. 655-663.
- Low fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial / B. Howard, L. Van Horn, J. Hsia [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – Р. 655-666.
- Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke : Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C (Citations: 11) / Ali Sazci, Emel Ergul, Nese Tuncer [et al.] // Journal : Brain Research Bulletin. – 2006. – Vol. 71, № 1. – Р. 45-50.
- MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians / Aruna Poduri, Debabrata Mukherjee, Kamal Sud [et al.] // Journal: Molecular and Cellular Biochemistry. – 2008. – Vol. 308, № 1. – Р. 43-50.
- Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study : a comparison of incidence and risk factor effects / B. L. Rodriguez, R. D'Agostino, R. D. Abbott [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – Р. 230-236.
- Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population / B. S. Zhou, G. Y. Bu, M. Li [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 20, № 15 (5). – Р. 8931 – 8940.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

21. The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes : genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene / Derval J. Gaughan, Sandrine Barbaux, Leo A. J. Kluijtmans [et al.] // Gene. – 2000. – Vol. 257(2). – P. 279–289.
22. Tu J. V. Reducing the global burden of stroke : INTERSTROKE / Tu J. V. // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 74 – 75.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

АСОЦІАЦІЯ ДЕЯКИХ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ З А1298С ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА N⁵, N¹⁰-МЕТИЛЕНТЕРАГІДРОФОЛАТ-РЕДУКТАЗИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБО-ТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Матлай О. І.

Резюме. Представлено результати визначення А1298С (rs1801131) поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (IATI) та 124 індивідуумів без цієї патології (контрольна група). Встановлено, що у хворих з IATI співвідношення гомозигот за основним алелем (A/A), гетерозигот (A/C) і гомозигот за мінорним алелем (C/C) складає 42,3%, 37,1% і 20,6% (у контрольній групі – відповідно 46,0%, 44,3%, 9,7%, Р=0,039 за χ²-критерієм). В осіб з IMT ≥ 25 кг/мл, які є носіями «патологічного» С/C аллеля, ішемічний атеротромботичний інсульт наставав частіше (Р=0,016). Носії С/C генотипу з індексом маси тіла ≥25 кг/мл, у 3,2 рази більш склонні до розвитку IATI, ніж носії A/A генотипу (Р=0,013, OR=3,195).

Ключові слова: метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), алельний поліморфізм, ішемічний інсульт, індекс маси тіла.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ С А1298С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА N5, N10- МЕТИЛЕНТЕРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Матлай О. И.

Резюме. Представлены результаты определения А1298С (rs1801131) полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 индивидуумов без этой патологии (контрольная группа). Установлено, что у больных с ИАТИ соотношение гомозигот по основному аллелю (A/A), гетерозигот (A/C) и гомозигот по минорному аллелю (C/C) составляет 42,3%, 37,1% и 20,6% (в контрольной группе – соответственно 46,0%, 44,3%, 9,7%, Р=0,039 по χ²-критерию). У лиц с ИМТ ≥ 25 кг/мл, которые являются носителями «патологического» С/C аллеля, ишемический атеротромботический инсульт наступал чаще (Р=0,016). Носители С/C генотипа с индексом массы тела ≥25 кг/мл, в 3,2 раза более склонны к развитию ИАТИ, чем носители A/A генотипа (Р=0,013, OR=3,195)

Ключевые слова: метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), алельный полиморфизм, ишемический инсульт, индекс массы тела.

UDC 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

Association of Some Anthropometric Data of A1298C Polymorphism N5, N10- Metilentetrahidrofolat-Reductase Gene in Patients with Atherothrombotic Ischemic Stroke

Matlay O. I.

Abstract. Vascular pathology of the brain, the incidence of which is increasing annually, is a worldwide problem. Increase of the number of cases and leading cerebrovascular nosology – stroke, is stated a significant percentage in the structure of which aterotorombotic ischemic stroke takes. The modified stroke risk factors include poor nutrition and related to it excess body weight (body mass index 25 to 29) and obesity (body mass index of 30 or higher). All around Europe people are overweight – about 20 % are overweight and about 50 % of people are obese, while Central and Eastern Europe are the most affected regions. Overweight increases the levels of cholesterol, it contributes to the progression of atherosclerosis. Important role in the pathogenesis of atherosclerosis endothelial dysfunction (ED) plays, in the development of which, among many other reasons the excess of homocysteine in the blood affects. Enzyme N5, N10- metilentetrahidrofolatreductase (MTHFR) controls the level of homocysteine in the blood. This gene encodes the enzyme MTHFR. Metilentetrahidrofolatreductase gene in humans is localized on the short arm of the first chromosome (1p36.3), from 11,845,786 to 11,866,159 base pairs and consists of 11 exons. The length of the entire coding region consist of about 1980 base pairs. There is a number of allelic variants of this gene (about 638 SNP), which causes severe deficiency of the enzyme, but most of these variants are rare. Two polymorphisms have practical significance: C677T in exon 4 and exon 7 in A1298C. The aim of the research is – to analyze the association of allelic A1298C (rs1801131) polymorphism of the gene metilentetrahidrofolatreductase, with the development of atherothrombotic ischemic stroke in patients with normal and increased body mass index. For analysis venous blood of 170 patients with atherothrombotic ischemic stroke (42,4 % women and 57,6 % men) aged 40 to 85 years (mean age – 64,7 ± 0,73 years) who were on the records in the outpatient

department Sumy clinical Hospital №5 was used. The control group consisted of 124 patients (36,3 % women and 63,7 % men), average age was $76,7 \pm 0,93$ years. The groups did not differ in the ratio of two sexes ($P=0,294$ for the χ^2 -test), but the average age of the first group ($76,7 \pm 0,93$ years) was significantly higher than of the second one ($P<0,001$). A1298C polymorphism was determined by polymerase chain reaction, followed by restriction fragment length analysis. The results have been statistically worked on by using the new Excel 2000. Statistical significance of differences was determined by χ^2 and t-test. Pathogenetic variant of stroke was determined according to the criteria TOAST, based on the anamnestic data and clinical features of the disease, ultrasound Doppler data of major arteries of the head, ECG. Ischemic stroke character was determined with the help of history and clinical information of the disease given by CT brain study.

Genotyping of patients with atherothrombotic ischemic stroke and the comparison of the data with the results of restriction analysis in the control group made it possible to reveal that patients with atherothrombotic ischemic stroke ratio of homozygotes for the major allele (A/A), heterozygotes (A/C) and homozygotes for the minor allele (C/C) is 42,3 %, 37,1 % and 20,6 %, while in the control group – respectively 46,0 %, 44,3 %, 9,7 %. The differences in the distribution of the frequency of these genotypes between the group of patients with atherothrombotic ischemic stroke and control groups were statistically true ($P=0,039$). In the executed work the association of A1298C polymorphism metilentetrahidrofolatreductase gene with acute cerebrovascular accident was analyzed and no connection of the investigated genetic factors with the development of atherothrombotic ischemic stroke in patients with normal and increased body mass index was found. Individuals with a $BMI \geq 25$ kg/ml, which are carriers of "pathological" C/C allele atherothrombotic ischemic stroke advancing more often ($P=0,016$). Carriers of C/C genotype with body mass index ≥ 25 kg/ml, are 3.2 times higher prone to develop atherothrombotic ischemic stroke than the media A/A genotype ($P=0,013$, OR=3,195)

Keywords: metilentetrahidrofolatreductase (MTHFR), allelic polymorphism, ischemic stroke, body mass index.

Рецензент – проф. Костюк В. О.

Стаття надійшла 09. 03. 2015 р.