ЗВ'ЯЗОК C2255T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИДРЕДУКТАЗИ З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ

©Є. І. Дубовик

Сумський державний університет, м. Суми

Серед причин ішемічного атеротромботичного інсульту вагомого значення сьогодні надають процесам кальцифікації судинної стінки та порушенням функціонування системи гемостазу, що, у свою чергу, стає причиною артеріального тромбозу. Відомо, що низка білків, які забезпечують функціонування системи коагуляції (фактори згортання II, VII, IX, X), системи фібринолізу (протеїни С, S, Z) та запобігають ектопічній мінералізації судинної стінки (MGP), проходить у рамках посттрансляційної модифікації фазу активації у, так званому, циклі вітаміну К. Функціонування самого циклу вітаміну К неможливе без вітамін К-епоксидредуктази (VKOR) – ферменту, дія якого спрямована на постійне відновлення окиснених форм вітаміну К. Останнє дає можливість припустити, що дефекти функціонування вказаного ензиму можуть стати відправної точкою у спотвореній реалізації молекулярного каскаду активації вітамін К-залежних білків, що в кінцевому результаті стане причиною тромбозів і кальцифікації стінки судин та одного з їх найтяжчих ускладнень – інфаркту головного мозку.

Метою роботи стало проведення аналізу зв'язку T2255C поліморфізму гена VKORC1 з розвитком ІАТІ серед населення північно-східного регіону України.

Матеріали і методи. У дослідженні використано кров 170 хворих на ІАТІ, які перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні № 5, і 124 практично здорових донорів. Методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів визначали T2255C поліморфізм 2-го інтрону. Використовували пару специфічних праймерів: прямий (sence) – 5'-GAACAGAGAGAGGAACCAAGGGAGTGGA-3' і зворотний (antisense) – 5'-TCTGAACCATGTGTCAGCCAGGACC-3'. Програма ампліфікації була такою: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 62,5 °С (60 с), елонгація – 72 °С (1 хв), разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С упродовж 18 годин із 3 ОД рестриктази NcoI. Якщо в 2255-й позиції гена VKORC1 містився тимін, ампліфікат, який складався із 198 пар основ, розщеплювався рестриктазою NcoI на два фрагменти: 172 і 26 пар основ. У разі заміни тиміну на цитозин сайт рестрикції для NcoI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 198 пар основ. Горизонтальний електрофорез (0,1 А; 150 V) проводили впродовж 25 хв. Одержані результати опрацьовували статистично з використанням програми SPSS-17.0. Значення $P<0,05$ вважали достовірним.

Результати. Порівняння частоти різних варіантів T2255C поліморфізму у хворих основної і контрольної груп дало такі результати: співвідношення генотипів T/T, T/C і C/C у групі з ІАТІ 25,3 %, 42,4 %, 32,4 %, а в контролі – 36,3 %, 42,7 %, 21,0 %. Показник Р, визначений за χ^2-критерієм Пірсона, дорівнював 0,043 і свідчив про статистично достовірну різницю у розподілі алельних варіантів гена VKORC1 за поліморфізмом 2-го інтрону у хворих з ІАТІ і практично здорових осіб. Методом логістичної регресії підтверджений вплив поліморфних варіантів гена VKORC1 на розвиток ішемічного інсульту. Встановлено, що у носіїв C/C генотипу ризик ІАТІ у 2,2 раза більший, ніж у представників генотипу T/T.

Висновки. Існує зв'язок між T2255C поліморфним локусом гена VKORC1 і розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту серед населення північно-східного регіону України. Гомозиготи за мінорним алелем мають у 2,2 більший ризик розвитку ІАТІ, ніж носії основного алеля.