

1. ET-1 Lys198Asn and ET (A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study / M. G. Colombo [et al.] // *Cardiology*. – 2006. – Vol. 105 (4). – P. 246–252.
2. Kaski, J. C. Microvascular angina and syndrome X / J. C. Kaski, R. Perez Fernandez // *Rev Esp Cardiol*. – 2002. – Vol. 55 (1). – P. 10–16.
3. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process / G. Stefano [et al.] // *Med. Sci. Monit*. – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 125–130.
4. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 1525–1530.
5. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: A meta-analysis / J. Li [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116. – P. 271–278.

Summary

THE RESEARCH ENDOTHELINA-1 AND POLYMORPHISM OF GENE OF ENDOTHELINA-1 IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Davydchik E.V., Snezhitskiy V.A., Stepuro T.L., Shulika V. R.
Grodno State Medical University, Grodno

The results of determination of level endothelina-1 and molecular and genetic research of polymorphism Lys198Asn of gene endothelina-1 in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 are presented.

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Степура Т.Л., Дорошенко Е.М.,
Смирнов В. Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно
davydchike@mail.ru

Введение. В настоящее время одной из актуальных проблем в кардиологии и эндокринологии является проблема сочетанного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа. Исследования, проведенные за последние годы, указывают на гомоцистеин (Hcy) как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Повышенный

уровень Hcy по различным патологическим механизмам вызывает развитие дисфункции эндотелия [2]. Метаболизм Hcy происходит с участием ряда ферментов, основной из которых – метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Ген MTHFR локализован в коротком плече 1-й хромосомы (1p36.3). Практическое значение имеет полиморфизм C667T гена MTHFR, в котором цитозин (C) в позиции 677 заменен тимидином (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата и снижению активности фермента [4].

Цель исследования. Определить уровень гомоцистеина, изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма C667T гена MTHFR у пациентов с наличием хронической ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, а также у практически здоровых лиц Гродненской области.

Материалы и методы исследования. Обследовано 95 пациентов. 1 группа – 65 пациентов с наличием хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Средний возраст пациентов 1 группы – 59 (56;61) лет. Набор пациентов 1 группы был осуществлен на базе кардиологического отделения УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Группу 2 составили 30 относительно здоровых пациентов без ИБС и СД 2 типа, которые были отобраны по критериям включения в данную группу на базе УЗ «Поликлиника УВД г. Гродно». Средний возраст пациентов 2 группы – 58 (57;60) лет ($p > 0,05$).

Критерии исключения: наличие СД 1 типа, почечной и печеночной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, острого коронарного синдрома.

Уровень общего Hcy определяли в плазме венозной крови методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией SBD-F и детектированием по флуоресценции (Agilent 1100) [1].

Определение полиморфизма C677T гена MTHFR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов «Литех», РФ. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экстран-1» («Синтол», РФ). Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе «STATISTICA 10.0». Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные выражались в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана уровня Нсу у пациентов 1 группы составила 12,09 (9,19;17,13) мкмоль/л, у пациентов 2 группы – 8,37 (7,24;11,44) мкмоль/л ($p < 0,05$).

По результатам генотипирования пациентов 1 группы по полиморфизму С677Т гена МТНFR получены следующие результаты: гомозиготный генотип 677СС выявлен у 23 (35,4%) пациентов, генотип 677ТТ – у 15 (23,1%), гетерозиготный генотип 677СТ – у 27 (41,5%) пациентов. Частота встречаемости аллеля 677С составила 56,2%, аллеля 677Т – 43,8 %.

Гомозиготный генотип 677СС полиморфизма С677Т гена МТНFR выявлен у 15 (50%) пациентов 2 группы, гетерозиготный генотип 677СТ – у 14 (46,67%) пациентов. Гомозиготный генотип 677ТТ обнаружен у 1 (3,33%) пациента контрольной группы. Аллель 677С встречался в 73,33%, аллель 677Т – в 26,67%.

Распределение частот генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в общей выборке соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p = 0,39$).

Уровень Нсу у пациентов 1 группы при наличии гомозиготного генотипа 677СС полиморфизма С677Т гена МТНFR составил 9,06 (7,25;10,99) мкмоль/л, а у пациентов 2 группы – 8,77 (6,57;12,19) мкмоль/л ($p > 0,05$). Концентрация Нсу у пациентов 1 группы с наличием генотипа 677СТ была достоверно выше (15,54 (11,42;17,66)) мкмоль/л в сравнении с группой контроля (8,16 (7,26;11,44)) мкмоль/л ($p = 0,0002$). Медиана уровня Нсу у пациентов 1 группы с наличием генотипа 677ТТ составила 18,22(12,09;19,92) мкмоль/л, в группе контроля – 4,78 мкмоль/л.

Выводы. 1. У пациентов с наличием хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа уровень гомоцистеина достоверно выше в сравнении с пациентами контрольной группы.

2. Частота гомозиготного генотипа 677ТТ и аллелей 677Т и 677С полиморфизма С677Т гена МТНFR достоверно выше ($p = 0,02$) у

пациентов с наличием хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в сравнении с пациентами контрольной группы.

Литература

1. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15 (5). – С. 551–556.
2. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.
3. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus / F. Wotherspoon [et al.] // Br J Diabetes Vasc Dis. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 334–405.
4. Polygenic association with total homocysteine in the post folic acid fortification era: the CARDIA Study / M. Y. Tsai [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2009. – Vol. 98 (1–2). – P. 181–186.

Summary

THE HOMOCYSTEINE LEVEL AND POLYMORPHISM OF GENE MTHFR IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Davydchik E.V., Snezhitskiy V.A., Stepuro T.L., Doroshenko Ye.M.,
Smirnov V.Yu.

Grodno State Medical University, Grodno

The results of determination of level homocysteine and molecular and genetic research of polymorphism C677T of gene MTHFR in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 are presented.