

УДК 612.1:575.22:616-005.8(470.345)

**НОСИТЕЛЬСТВО ГЕНОТИПОВ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ
У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ****Т.А. Дегаева, И.В. Сычев, Л.Н. Гончарова***ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева»*

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает одно из ведущих положений среди осложнений сердечно-сосудистой системы. В генезе развития ИМ лежит процесс атеротромбоза. Важным механизмом развития тромба является генетическая детерминированность по гену метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Целью работы явилось изучение носительства генотипов данного гена и оценка его прогностической значимости в развитии ИМ у населения Республики Мордовия в зависимости от национальной принадлежности. Было обследовано 88 пациентов с Q ИМ (русские пациенты $n = 48$, мордва-мокша $n = 40$) и 100 здоровых лиц (русские $n = 50$ и мордва-мокша $n = 50$). Средний возраст пациентов с Q ИМ составил $(58,8 \pm 6,4)$ лет. У пациентов с Q ИМ в 41 % случаев выявлено носительство генотипа TT гена MTHFR, а у здоровых лиц данного генотипа выявлено не было. У больных мордва-мокша, носительство генотипа TT гена MTHFR встречалась чаще (47,5 %), чем у больных русской национальности (37,5 %), с OR для больных мордва-мокша равному 11,40 (ДИ 1,38-94,0), а для больных русской национальности с OR= 7,69 (ДИ 1,57-37,76), что отражает более значимый риск носительства генотипа TT для больных мордва-мокша в плане повышенного тромбообразования и развития ИМ.

Ключевые слова: ген метилентетрагидрофолатредуктазы, инфаркт миокарда, национальность.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-50-54

**CARRIAGE OF GENOTYPES OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE
REDUCTASE GENE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION
IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA****T.A. Degayeva, I.V. Sychev, L.N. Goncharova***FSBEI HE «National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev»*

Myocardial infarction (MI) occupies one of the leading positions among the complications of the cardiovascular system. The process of atherothrombosis lies in the genesis of MI development. An important mechanism of thrombus development is the genetic determinancy of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. The purpose of this work was to study of this gene genotypes carriage and to estimate its prognostic significance in the development of myocardial infarction in the indigenous population of the Republic of Mordovia, depending on nationality. 88 patients with Q MI (Russian patients $n = 48$, Mordvia-Moksha $n = 40$) and 100 healthy subjects (Russians $n = 50$ and Mordva-Moksha $n = 50$) have been examined. The average age of patients with Q MI was $(58,8 \pm 6,4)$ years. In patients with Q MI, the carriage of the TT genotype of the MTHFR gene has been detected in 41 % of cases, and in healthy individuals of this genotype it has not been revealed. In patients of Mordvian nationality (moksha), the carriage of the genotype TT of the MTHFR gene was more frequent (47,5 %) than in patient of Russian nationality (37,5 %), with OR for the Mordovian-Moksha patients equal to 11.40 (CI 1.38–94, 0) and for patients of Russian nationality with OR = 7,69 (CI 1.57–37.76). It reflects a more significant risk of carriage of the TT genotype in patients of Mordvian (moksha) nationality in terms of increased thrombus formation and MI development.

Key words: gene of methylenetetrahydrofolate reductase, myocardial infarction, nationality.

В области медицинских технологий, в частности хирургической коррекции атеросклероза коронарных сосудов, достигнуты значительные успехи. Но количество больных с ишемической болезнью сердца не имеет тенденции к уменьшению. В фактологическом бюллетене ВОЗ, рассмотренном в 2017 г., указывается, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти номер один во всем мире [1], и среди всех причин смертности первое место (12,2 %) занимает коронарная болезнь сердца (КБС), второе (9,7 %) – цереброваскулярная патология [4].

По прогнозу ВОЗ к 2030 г. показатель смертности от ССЗ возрастет до 23,6 млн. человек, главным образом, за счет болезней сердца и инсульта и в частности,

от острого инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [4].

Инфаркт миокарда (ИМ) до настоящего времени является одной из глобальных проблем клинической медицины вследствие большого вклада в смертность [5]. Существующие факторы риска развития ИМ (гипертония, гиперхолестеринемия или дислипидемия, сахарный диабет и курение) корректируются как явления первичной профилактики [5, 6]. Но в развитии ИМ ключевые роли принадлежат атеросклерозу и тромбозу венечных сосудов [5, 7]. По данным исследования Folsom A.R. от 2001 г. существует некоторая градация преобладания атеросклеротического воздействия на коронарные сосуды у лиц более пожилого возраста, а в более «молодом» возрасте доминируют нарушения

в системе гемостаза, что чревато повышенным тромбообразованием [6].

Доказано, что основной причиной тромбофилического состояния при ИМ является активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, прогрессирующая по мере развития заболевания [2, 3, 9]. В большинстве случаев эти нарушения носят генетический характер. В качестве наиболее значимых факторов такого рода рассматриваются мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях A1298C и C677T [1]. C677T-полиморфизм MTHFR влияет на распределение соединений фолиевой кислоты, используемых для синтеза ДНК и РНК, и 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для реметилирования гомоцистеина, а значит, и для синтеза белка. Неспособность регенерировать метионин приводит к истощению запаса метионина и выбросу в кровь избытка гомоцистеина. Несмотря на то, что достаточно широко представлены исследования генов-кандидатов, которые включены в предрасположенность к ИМ [3], все же гены, способствующие восприимчивости к развитию ИМ, остаются окончательно неидентифицированными.

Тромбофилия может быть вызвана мутациями, полиморфизмами в различных генах, в основном участвующих в системе гемостаза, и в частности это касается гена — MTHFR в позициях A1298C и C677T. Имеется достаточное количество научных работ по данной тематике, но однозначный состав генов в настоящее время все же не определен. Необходимо учесть и тот факт, что результаты работ, посвященных этому вопросу, носят противоречивый характер и сильно зависят от этнических, половых и возрастных особенностей исследуемых популяций [8, 9, 10]. Уточнение деталей генетической предрасположенности к ИМ повышает прогностические возможности и позволяет проводить более эффективную «профилактическую» терапию.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение носительства генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы в позиции 677 и оценка его прогностической значимости в развитии Q-инфаркта миокарда у больных Республики Мордовия в зависимости от национальной принадлежности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 88 пациентов с неосложненным течением острого инфаркта миокарда. Диагноз ИМ устанавливался согласно критериям РКО [7] и Европейского общества кардиологов [18] на основании: клинических признаков (болевого синдром ишемического генеза в грудной клетке, возникший в покое, продолжительностью более 20 минут), биохимических показателей (повышение уровней биохимических маркеров некроза миокарда и сердечного тропонина Т в сыворотке крови) [18]. Критериями диагноза по ЭКГ являлась elevация сегмента ST с амплитудой $>0,2$ мВ в двух или

более соседних отведениях с V1 по V3 и с амплитудой $>0,1$ мВ в других отведениях.

Анализ крови на наличие носительства полиморфизма гена MTHFR проводилось больным до проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии. Больные, получившие ТЛТ на догоспитальном этапе, в исследование не включались. Больные мужского пола составили 46 % (русской национальности и мордва-мокша по 23 %), больные женского пола 54 % (русской национальности — 58,3 % и мордва-мокша по 41,7 %). Средний возраст пациентов с Q ИМ составил $(58,8 \pm 6,4)$ лет. Средний возраст мужчин составил $(58,5 \pm 6,3)$ лет, женщин $(59,1 \pm 6,8)$ лет.

Контрольную группу составили 100 здоровых лиц, являющихся коренными жителями без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии и относящихся к 1-й группе по диспансеризации населения и не имеющих в родстве первой линии родственников с АГ, ИМ, нарушением ОНМК. В данную группу вошли волонтеры мордовской ($n = 50$) и русской ($n = 50$) национальности, как мужского пола, так и женского, по возрастному критерию сопоставимые с больными с Q ИМ.

Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями проводилась идентификация аллелей полиморфных маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории ГБУЗ РМ «МРКБ». У всех пациентов на проводимые исследования было получено информированное согласие.

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи стандартного пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (США). Количественные данные были представлены в виде среднеарифметического значения (M) и его стандартного отклонения ($\pm SD$). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Для оценки достоверности различий количественных данных при нормальном распределении использовался критерий t Стьюдента и ранговые U-критерии Манна-Уитни при ненормальном распределении. В качестве критерия согласия при проверке гипотез о распределении качественных признаков в группах определялся критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (CI). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа распределения носительства генотипов гена MTHFR в позиции 677 у пациентов с Q ИМ выявлено равномерное распределение промежуточного генотипа CT (48 %) и гомозиготного генотипа TT (41 %), относящегося к «неблагоприятным». Среди

здоровых лиц доминировали волонтеры с носительством генотипа СТ (66 %), носителей генотипа ТТ гена МТНFR в позиции 677 выявлено не было.

Для выявления влияния полиморфизма генотипов гена МТНFR в позиции 677 на возможность развития ИМ в данной группе пациентов был проведен расчет отношения шансов (OR). Как представлено в табл. 1, носительство генотипа ТТ увеличивает риск развития в данном случае ИМ в 13,5 раз по сравнению с пациентами, имеющих носительство других генотипов данного гена.

В Республике Мордовия среди населения доминируют две основные коренные национальности: русские и мордва. Среди лиц мордовской национальности встречаются мордва-мокша, мордва-эрзя, мордва-шокша. В данном исследовании приняли участие по территориальному проживанию мордва-мокша ($n = 40$). У пациентов мордва-мокша с Q ИМ выявлено преобладание носительства генотипа ТТ (47,5 %) по сравнению с носительством генотипа СТ (40 %), у пациентов русской национальности с Q ИМ выявлена встречаемость в большей степени генотипа СТ (52,5 %) по сравнению с генотипом ТТ (37,5 %), но данные показатели не достигли критерия достоверности ($p > 0,05$). Если рассматривать сравнение частоты встречаемости генотипа ТТ гена – МТНFR в позиции С677Т относительно национальной принадлежности больных, то как указано ранее, у пациентов мордва-мокша с Q ИМ данный генотип встречался в 47,5 %, а у пациентов русской национальности в 37,5 % случаев. Расчет OR относительно национальной принадлежности пациентов с Q ИМ показал более высокий риск развития ИМ у пациентов мордовской (мокша) нацио-

нальности, где OR составил 11,40 (ДИ-1.38 – 94.06) по сравнению с больными русской национальности, где OR – 7,69 (ДИ-1,57 – 37.76) (табл. 2, 3).

Учитывая, что во многих литературных источниках указывается не только особенности распределения носительства генотипов многих генов в зависимости от национальной принадлежности, но и пол-специфичность, то был проведен анализ выявления носительства генотипов, как от национальной принадлежности, так и пола. У всех пациентов с Q ИМ независимо от пола и национальной принадлежности частота встречаемости генотипов СТ и ТТ достоверно чаще встречается по сравнению с носительством «благоприятного» генотипа СС. В то же время у пациентов русской национальности, как у мужчин, так и у женщин, преобладает носительство промежуточного генотипа СТ по сравнению с пациентами (мужского и женского пола) мордовской национальности (мокша), где в процентном соотношении преобладает встречаемость носительства генотипа ТТ (табл. 4).

Доказательством более значимого влияния носительства генотипа ТТ гена МТНFR в позиции 677 у пациентов с Q ИМ мордовской национальности являются значения OR. Так, для мужчин мордва-мокша OR равен 21 (ДИ 1.07 – 411.88) по сравнению с OR – 9,45 (ДИ 1.02 – 87,80) мужчин русской национальности (табл. 5, 6).

Влияние носительства генотипа ТТ гена МТНFR в позиции 677 в развитии ИМ также отражено и у пациентов женского пола мордовской национальности (мокша), где OR = 17,48 (ДИ-0,91-335,47) по сравнению с OR = 5,69 (ДИ-0,28-117,33) больными женского пола русской национальности (табл. 7, 8).

Таблица 1

Общая модель наследования гена МТНFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда

Генотипы	Случаи $n = 80$	Контроль $n = 58$	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип С/С	0,113	0,310	26,13	2.0E-6	0,28	0,12–0,69
Генотип С/Т	0,463	0,638			0,49	0,24–0,98
Генотип Т/Т	0,425	0,052			13,55	3,91–47,00

Таблица 2

Общая модель наследования гена МТНFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда в зависимости от национальной принадлежности

Генотипы мордва-мокша	Случаи $n = 40$	Контроль $n = 20$	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип С/С	0,100	0,100	7,50	0,02	1,00	0,17–5,98
Генотип С/Т	0,525	0,850			0,20	0,05–0,77
Генотип Т/Т	0,375	0,050			11,40	1,38–94,06

Таблица 3

Общая модель наследования гена МТНFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда в зависимости от национальной принадлежности

Генотипы русские	Случаи $n = 48$	Контроль $n = 19$	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип С/С	0,125	0,421	10,24	0,006	0,20	0,05–0,73
Генотип С/Т	0,400	0,474			0,74	0,25–2,23
Генотип Т/Т	0,475	0,105			7,69	1,57–37,76

Таблица 4

Распределение встречаемости генотипов гена MTHFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда в зависимости от национальной принадлежности и пола

Больные ИМ	CC % 1	CT % 2	TT % 3
Мужчины русские (n = 20)	10,5 P1/2 = 0,01	47,5 P2/3 = 0,7	42,0 P1/3 = 0,02
Мужчины мордовской национальности (n = 20)	5,3 P1/2 = 0,007	42,1 P2/3 = 0,5	52,6 P1/3 = 0,001
Женщины русские (n = 28)	9,5 P1/2 = 0,001	57,0 P2/3 = 0,1	33,5 P1/3 = 0,04
Женщины мордовской национальности (n = 20)	19,0 P1/2 = 0,04	38,2 P2/3 = 0,7	42,8 P1/3 = 0,03

Таблица 5

Общая модель наследования гена MTHFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда мужского пола мордовской национальности

Генотипы мордва-мокша	Случаи n = 19	Контроль n = 9	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип C/C	0.053	0.111	7.37	0.03	0.44	0.02–8.03
Генотип C/T	0.421	0.889			0.09	0.01–0.88
Генотип T/T	0.526	0.000			21.00	1.07–411.88

Таблица 6

Общая модель наследования гена MTHFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда мужского пола русской национальности

Генотипы русские	Случаи n = 19	Контроль n = 14	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип C/C	0.105	0.500	8.25	0.02	0.12	0.02–0.71
Генотип C/T	0.474	0.429			1.20	0.30–4.82
Генотип T/T	0.421	0.071			9.45	1.02–87.80

Таблица 7

Общая модель наследования гена MTHFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда женского пола мордовской национальности

Генотипы мордва-мокша	Случаи n = 21	Контроль n = 11	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип C/C	0.190	0.182	7.31	0.03	1.06	0.16–6.94
Генотип C/T	0.381	0.818			0.14	0.02–0.80
Генотип T/T	0.429	0.000			17.48	0.91–335.47

Таблица 8

Общая модель наследования гена MTHFR в позиции 677 у больных с инфарктом миокарда женского пола русской национальности

Генотипы русские	Случаи n = 21	Контроль n = 5	χ^2	p	OR знач.	95 % CI
Генотип C/C	0.095	0.400	4.11	0.0057	0.16	0.02–1.59
Генотип C/T	0.571	0.600			0.89	0.12–6.48
Генотип T/T	0.333	0.000			5.69	0.28–117.33

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование у больных с Q инфарктом миокарда, проживающих на территории Республики Мордовия, по выявлению носительства генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы в позиции 677 выявил наиболее частую встречаемость

генотипа TT, трактуемого как «неблагоприятного» в плане развития повышенного тромбообразования у больных мордовской (мокша) национальности относительно больных с данной патологией русской национальности, что нашло подтверждение в расчете влияния (отношение шансов) генотипа TT на развитие инфаркта миокарда

у пациентов женского и мужского пола мордовской (мок-ша) национальности по сравнению с отношениями шан-сов у больных русской национальности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень [Doklad VOZ. Informacionnyj byulleten'] [WHO report. News bulletin]. Available at: www.who.int
2. Antoniadou C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *European Heart Journal*, 2009, Vol. 30, pp. 6–15.
3. Clark R. Homocysteine, B vitamins, and the risk of cardiovascular disease. *Clin Chem.*, 2011, Vol. 57, no. 8, pp. 1201–1202.
4. Department of Measurement & Health Information Systems of the Information, Evidence and Research Cluster. Geneva: WHO Press, 2008. Available at: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Part1.pdf?ua=1.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Ph. G. Steg, S. K. James, D. Atar, et al. *Eur. Heart J*, 2012, Vol. 33, pp. 2569–2619.
6. Folsom AR. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Neurology*, 2001, Jan 9, no. 56 (1), pp. 42–8.
7. Graf T. Arterial hypertension in patients with coronary artery disease. *Herz*, 2012, Vol. 37, no. 2, pp. 191–200.
8. Li Y.Y. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population: A Meta. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 3, p.33511.
9. Lima L.M. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2011, Vol. 97, no. 6, pp. 462–389.
10. Optimal Waist Circumference Cutoff Values for Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria in a Korean Rural Population. J.H. Koh, S.B. Koh, M.Y. Lee, et al. *J. Korean Med. Sci.*, 2010, Vol. 25, pp. 734–737.

Контактная информация

Гончарова Людмила Никитична — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, e-mail: glmsm@mail.ru