

УДК 616.127-005.8:616.153:577.15:575.174.015.3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ И НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

© 2012 г. ²П. Н. Мухина, ^{1,2,3}Н. А. Воробьева,
²И. В. Белякова

¹Северный филиал Гематологического научного центра Минздравсоц-развития РФ; ²Северный государственный медицинский университет;

³Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич,
г. Архангельск

По данным исследований, при гипергомоцистеинемии (ГГЦ) частота острого инфаркта миокарда (ОИМ) возрастает в 3–4 раза. Существуют наследственные и приобретенные причины ГГЦ. Одна из наследственных причин – наличие полиморфизмов в гене метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). По данным нашего исследования, уровень гомоцистеина (ГЦ) плазмы у пациентов с ОИМ был выше референтных значений в 1-е и на 14-е сутки заболевания. Уровень ГЦ в группе пациентов с гомозиготным полиморфизмом в гене МТГФР был значительно выше, чем в группе пациентов с гетерозиготным полиморфизмом данного гена либо без него, как в 1-е, так и на 14-е сутки течения ОИМ. Установлена четкая взаимосвязь между наличием генетических полиморфизмов в гене МТГФР и развитием повторного ОИМ, необходимостью повторной реваскуляризации, развитием нестабильной стенокардии. У пациентов с гомозиготным полиморфизмом в гене МТГФР повторные ОИМ встречались статистически значимо чаще. Полученные данные говорят о ГГЦ и наличии полиморфизмов в гене МТГФР как одном из важнейших факторов риска развития ОИМ.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, острый инфаркт миокарда, генетические полиморфизмы, метилтетрагидрофолатредуктаза

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на значительные успехи как фундаментальной, так и практической медицины. Согласно статистике ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 16 млн человек. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в особенности острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимают лидирующее положение среди летальных исходов, обусловленных острой кардиологической патологией. Несмотря на широкое использование реперфузионной терапии, реваскуляризации, совершенствование фармакотерапевтических подходов к лечению, уровень смертности в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда остается высоким.

По современным представлениям, базирующимся на клинических и лабораторных исследованиях, одной из главных причин развития ОИМ является тромбоз атеросклеротически измененных коронарных артерий [2]. Тромбозы и их осложнения являются в настоящее время основной причиной смертности и инвалидизации населения в цивилизованных странах, что свидетельствует о необходимости дальнейшего улучшения диагностики и лечения тромботических заболеваний. Современная концепция развития тромбоза тесно связана с понятием «гематогенная тромбофилия». Наследственные или приобретенные нарушения в системе гемостаза создают высокий риск развития и рецидива тромбозов, приводящих к ишемии и инфарктам [1, 3].

Последнее десятилетие отмечено значительным ростом числа исследований, посвященных эндотелиальной дисфункции как одной из причин развития состояния тромбофилии. Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделировании сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При дисфункции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы. Известно, что к дисфункции эндотелия могут приводить различные факторы, в том числе и повышение уровня гомоцистеина в крови [3, 6].

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, которая не входит в состав белка и поэтому не содержится в продуктах питания, а является промежуточным продуктом метаболизма метионина. Метаболизм метионина происходит двумя путями: реметилированием и транссульфированием. При реметилировании ГЦ получает метильную группу и образует метионин при участии фолиевой кислоты и ферментов метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и В12-зависимой метилтрансферазы. Альтернативный путь метилирования ГЦ осуществляется при помощи В12-независимой бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы

(БГМТ). Вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способна осуществлять переработку значительного количества ГЦ, и поэтому при наследственных или приобретенных дефектах МТГФР и V12-зависимой метилтрансферазы она не может компенсировать нарушенного обмена ГЦ. В процессе транссульфирования ГЦ соединяется с серином в необратимой реакции, в результате чего образуется цистатион при участии V6-зависимого фермента цистатион-бетасинтазы [4].

Как известно, ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку. Так, он непосредственно повреждает внутреннюю выстилку артерии, угнетает синтез оксида азота, снижается синтез простаглицина, усиливается синтез интерлейкинов-6, который усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток. В итоге возрастает риск развития тромбоваскулярной патологии [5].

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) — это патологическое состояние организма, проявляющееся повышением уровня гомоцистеина в крови. Сведения о влиянии повышенного уровня ГЦ на риск развития протромботических осложнений остаются противоречивыми. Так, по данным отдельных исследований, риск развития инфаркта миокарда при ГГЦ возрастает в 3–4 раза. Причинами развития ГГЦ являются: генетические дефекты ферментов, ответственных за метаболизм ГЦ, в частности МТГФР. По другим данным, это недостаток поступления витаминов, участвующих в метаболизме ГЦ (фолиевая кислота, витамины V_{12} , V_6), а также такие неблагоприятные факторы, как курение, алкоголизм, гиподинамия. То есть отдельные авторы рассматривают ГГЦ как маркер «нездорового образа жизни» — несбалансированного питания, курения.

На сегодняшний день ранние постинфарктные тромботические осложнения, особенно у молодых пациентов, определяют поиск новых маркеров и факторов риска ИБС. Таким образом, изучение динамики уровня плазменного показателя ГЦ на разных этапах течения ОИМ, а также связь его уровня с генетическими факторами, обуславливающими активность фермента МТГФР, позволят предопределить риск возникновения острой коронарной патологии и смоделировать риск тромботических осложнений в раннем постинфарктном периоде [4].

Целью нашего исследования явилось выявление влияния генетических полиморфизмов в гене метилтетрагидрафолатредуктазы на уровень гипергомоцистеинемии плазмы и тяжесть течения острого инфаркта миокарда.

Методы

Проведено проспективное исследование пациентов с диагнозом ОИМ. Методом сплошной выборки в него включены пациенты, госпитализированные в отделение кардиореанимации ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска по поводу ОИМ в период с 01.09.2010 по 31.12.2010 ($n = 40$). Диагноз ОИМ установлен клинически, по данным ЭКГ, лабораторным данным

(исследование уровня тропонина, креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции в крови).

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ОИМ, мужской пол, возраст до 70 лет включительно, выполненная коронароангиография (КАГ). Критерии исключения: возраст старше 70 лет, женский пол, наличие сахарного диабета, ревматизма, системных заболеваний, заболеваний крови.

В исследуемой группе проводилось определение уровня ГЦ в плазме крови методом иммуноферментного анализа при поступлении в отделение кардиореанимации и при выписке из стационара на 10–14-е сутки. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет выявления генетических полиморфизмов в гене МТГФР в лаборатории генома человека ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета г. Архангельска.

Для математической обработки результатов исследования применялся пакет программы SPSS for Windows (версия 18). Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения использован критерий Шапиро — Уилка (так как число наблюдений менее 50). Количественные данные представлены как среднее арифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения и как медиана (Me) и квартили (Q) при распределении, отличающемся от нормального. Вычислялся 95 % доверительный интервал для средней арифметической и для долей. Значимость различий количественных данных определяли по критерию Манна — Уитни в случае распределения, отличающегося от нормального. Значимость различий для зависимых переменных определяли с использованием одновыборочного критерия Уилкоксона при ненормальном распределении данных. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$. Корреляционные связи между наличием или отсутствием генетического полиморфизма в гене МТГФР и уровнем ГЦ плазмы оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Уровни корреляции (Марченко, 1997): сильная корреляция — при $r > 0,5$; средняя — при $r = 0,3–0,5$; слабая — при $r = 0,1–0,3$. При $r = 0$ корреляционной связи нет. Проводился однофакторный дисперсионный анализ выборок с разными генетическими полиморфизмами гена, кодирующего активность МТГФР, и уровнем плазменного ГЦ методом парных сравнений с апостериорным критерием Бонферрони. Для описания связи категориальных переменных использовался критерий независимости хи-квадрат (χ^2) Пирсона, точный критерий Фишера, точный метод расчета независимости «Монте-Карло».

Результаты

Средний возраст пациентов составил $M 52,55$ ($SD 10,243$) (95 % ДИ: 49,27–55,83). Среди факторов риска ИБС гиперхолестеринемия встречалась в 68 % случаев (95 % ДИ: 52–79), ожирение в 15 % случаев (95 % ДИ: 7–29), артериальная гипертензия в 78 % случаев (95 % ДИ: 62–87), курение в 65 % случаев

(95 % ДИ: 50–78), отягощенная наследственность по ИБС в 38 % (95 % ДИ: 24–52); ОИМ в анамнезе – 17 % (95 % ДИ: 9–32), наличие стенокардии в анамнезе – 28 % (95 % ДИ: 16–43).

По данным ЭХО-КГ, фракция выброса левого желудочка в среднем составила Me 0,56 (0,50; 0,63). Среднее число пораженных коронарных артерий (КА) в группе исследуемых пациентов с ОИМ – Me 2 (1; 3). По данным КАГ: поражение огибающей артерии отмечено в 33 % случаев (95 % ДИ: 20–48); передней межжелудочковой артерии в 68 % (95 % ДИ: 52–79); ствол левой КА в 5 % (95 % ДИ: 1–17); диагональная ветвь в 23 % (95 % ДИ: 12–38); правая КА в 48 % (95 % ДИ: 33–63); ветвь тупого края в 5 % случаев (95 % ДИ: 1–17).

Согласно современным рекомендациям состояние ГЦ диагностируется в случае повышения уровня ГЦ в плазме свыше 15 ммоль/л [5]. В исследуемой выборке пациентов средний уровень ГЦ в плазме в 1-е сутки ОИМ составил Me 20,9 мкмоль/л (15,3; 28,7), что превышало верхние границы нормы (15 ммоль/л). На 14-е сутки ОИМ средний уровень ГЦ плазмы составил Me 19,1 мкмоль/л (14,9; 26,9) и также превышал верхние границы референсного показателя (15 ммоль/л). Для сравнения уровня ГЦ в плазме в динамике ОИМ использовался одновыборочный критерий Уилкоксона. Уровень ГЦ в плазме при поступлении и на 14-е сутки госпитализации статистически значимо не различался ($Z = -1,912$; $p = 0,056$).

Уровень ГЦ в плазме на момент поступления в группу исследуемых пациентов был выше референтных значений в 75 % случаев (95 % ДИ: 60–86), при этом на 14-е сутки течения ОИМ уровень ГЦ сохранялся выше референтных значений в 73 % случаев (95 % ДИ: 57–84).

В литературе имеются многочисленные сведения о причинах развития состояния ГЦ. Так, по классификации Ю. А. Кошелева и Г. И. Костюченко, факторы, вызывающие повышение уровня ГЦ в плазме крови и способствующие ему, подразделяются на наследственные и приобретенные. Наследственные факторы ГЦ представлены точечными мутациями генов, регулирующих синтез ферментов цистатион-бета-синтетазы и МТГФР, которые обеспечивают процессы обмена ГЦ [4, 5].

В нашем исследовании был проведен молекулярно-генетический анализ на наличие полиморфизмов в гене МТГФР. Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготный полиморфизм (аллель СТ) в гене фермента МТГФР в 27,5 % случаев (95 % ДИ: 16–43, $n = 11$), гомозиготный полиморфизм (аллель ТТ) – в 12,5 % (95 % ДИ: 5–26, $n = 5$).

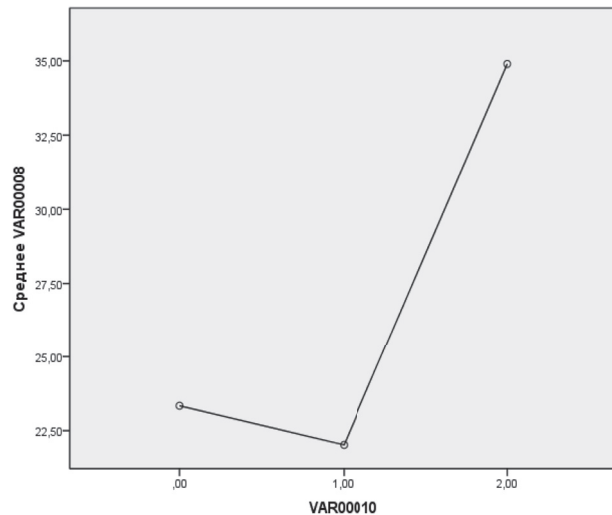
На сегодняшний день нет достоверных доказательств, что при воздействии наследственных, приобретенных факторов или совокупном их воздействии состояние ГЦ проявляет себя наиболее агрессивно. Следует отметить, что в ряде исследований приво-

дятся данные о более тяжелой ГЦ у лиц, имеющих генетические полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме ГЦ. Так, А. Mager с соавт. продемонстрировали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем ГЦ в плазме крови натощак и возрастом, в котором возникает дебют ИБС у лиц с наличием Т/Т-генотипа МТГФР. Кроме того, было показано, что сочетание Т/Т-генотипа с высоким уровнем ГЦ оказывает более существенное влияние на патогенез заболевания, чем каждый из этих факторов отдельно [10]. F. Carruccio с соавт. получили данные о том, что уровень ГЦ выше у лиц с Т/Т-генотипом по сравнению с лицами с С/С-генотипом [10]. В публикации А. Reyes-Engel с соавт. показали, что у лиц, имеющих Т/Т-генотип гена МТГФР, отмечаются не только более высокий уровень ГЦ, но и повышение активности ренина плазмы, что в какой-то степени может объяснить взаимосвязь повышения активности ренина в крови у пациентов и высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [4, 7, 9, 11].

В нашем исследовании мы оценивали влияние полиморфизма в гене МТГФР на уровень ГЦ, а также на тяжесть клинического течения ОИМ. При определении взаимосвязи между наличием генетического полиморфизма и уровнем ГЦ плазмы был использован коэффициент корреляции Спирмена. Анализ результатов показал наличие положительной, средней, статистически значимой корреляции между фактом присутствия полиморфизма в гене МТГФР и уровнем ГЦ на 14-е сутки ОИМ ($r = 0,45$, $p = 0,01$). В других случаях статистически значимой взаимосвязи нами не было выявлено.

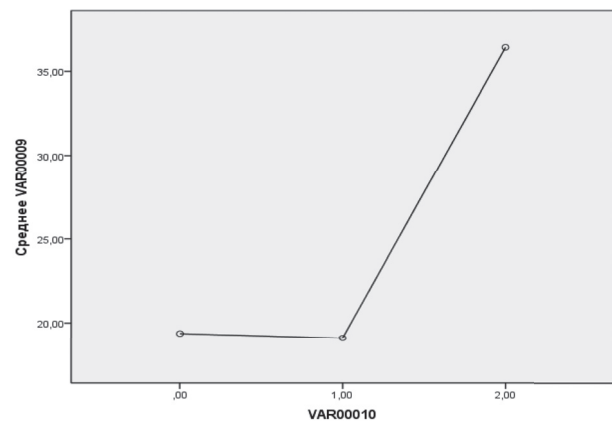
Исходя из полученной положительной корреляции между полиморфизмом гена МТГФР и уровнем ГЦ плазмы, мы ранжировали группы пациентов с ОИМ по наличию гомозиготного, гетерозиготного полиморфизмов в данном гене и проследили динамику уровня ГЦ на разных этапах течения ОИМ. Во всех трех группах распределение не отличалось от нормального ($p_1 = 0,056$; $p_2 = 0,134$; $p_3 = 0,18$). Однофакторный дисперсионный анализ выборок (ANOVA) позволил выявить статистически значимые различия уровня ГЦ в группе пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена МТГФР. У данных пациентов уровень ГЦ в плазме крови был значительно выше, чем у пациентов, гетерозиготных по полиморфизму гена МТГФР либо без полиморфизма в данном гене, как в первые сутки течения ОИМ ($p = 0,028$), так и на 14-е сутки ($p = 0,001$) (рис. 1 и 2).

Отдаленные результаты в течение годичного периода наблюдения за пациентами после перенесенного ОИМ определялись по конечным точкам, а именно развитию нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, повторного ОИМ, повторных эпизодов реваскуляризации, смерти от ИБС. С этой целью пациенты были ранжированы на группы в зависимости от распределения генетических полиморфизмов в



0 – нет полиморфизма в гене МТГФР
 1 – гетерозиготный полиморфизм
 2 – гомозиготный полиморфизм

Рис. 1. Уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизмов в гене МТГФР в первые сутки острого инфаркта миокарда



0 – нет полиморфизма в гене МТГФР
 1 – гетерозиготный полиморфизм
 2 – гомозиготный полиморфизм

Рис. 2. Уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизмов в гене МТГФР на 14-е сутки острого инфаркта миокарда

гене МТГФР, при этом ввиду небольшого количества наблюдений в группе пациентов с гомозиготным генетическим полиморфизмом пациенты были ранжированы по наличию либо отсутствию полиморфизма в гене МТГФР. Указанные группы статистически значимо не отличались по наличию основных факторов риска ИБС (табл. 1) и по базовой терапии ИБС в постинфарктном периоде (табл. 2). При использовании критерия χ^2 была определена взаимосвязь между развитием нестабильной стенокардии и наличием полиморфизма в гене МТГФР, развитием ОИМ и наличием полиморфизма в гене МТГФР, проведением повторного стентирования и наличием полиморфизма в гене МТГФР.

Анализ результатов исследования показал, что в группе пациентов, имеющих полиморфизм в гене МТГФР, наблюдалось более тяжелое течение постинфарктного периода. Так, статистически значимо в

Таблица 1

Различия групп с полиморфизмом в гене МТГФР по основным факторам риска

Показатель	Аллель СС в гене МТГФР	Аллели СТ и ТТ в гене МТГФР	Критерий сравнения	p
Возраст, лет	M=53,88 (SD=9,54) (95 % ДИ: 49,8–57,9)	M=50,56 (SD=11,36) (95 % ДИ: 44,58–56,55)	t=1,002	0,323
Пол	100 % мужчины (n=40)	100 % мужчины (n=40)		
Наследственность по ИБС	n=10	n=5	$\chi^2=0,606^a$	0,739
Гипертоническая болезнь в анамнезе	n=19	n=12	$\chi^2=0,096^a$	0,757
Курение	n=15	n=11	$\chi^2=0,17^a$	0,685
Гиперхолестеринемия	n=19	n=8	$\chi^2=3,72^a$	0,054
Ожирение	n=4	n=2	$\chi^2=0,13^a$	0,718

Таблица 2

Различия групп с полиморфизмом в гене МТГФР по базисной терапии ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде

Базисная терапия	Аллель СС в гене МТГФР	Аллели СТ и ТТ в гене МТГФР	Критерий сравнения	p
Прием дезагрегантов	n=23	n=16	$\chi^2=0,684^a$	0,408
Прием бета-адреноблокаторов	n=20	n=16	$\chi^2=2,963^a$	0,085
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	n=17	n=15	$\chi^2=3,151^a$	0,076
Прием статинов	n=19	n=11	$\chi^2=0,556^a$	0,456

Таблица 3

Связь между частотой развития сосудистых событий и полиморфизмами в гене МТГФР

Конечная точка	Аллель СС в гене МТГФР n=24	Аллели СТ и ТТ в гене МТГФР n=16	Критерий сравнения	p
Повторное стентирование КА (24,4%)	n=2 (8% (95%ДИ: 2–26))	n=8 (50% (95%ДИ: 28–72))	$\chi^2=8,889^a$	0,003
Развитие повторного ОИМ (12,5%)	n=1 (4% (95%ДИ: 1–20))	n=4 (25% (95%ДИ: 10–49))	$\chi^2=3,81^a$	0,04
Развитие нестабильной стенокардии (43,9%)	n=4 (17% (95%ДИ: 7–36))	n=14 (87,5% (95%ДИ: 64–97))	$\chi^2=19,461^a$	>0,001
Развитие инсультов (4,9%)	n=0 (0% (95%ДИ: 0–13))	n=2 (12,5% (95%ДИ: 4–36))	$\chi^2=3,158^a$	0,076
Случаи внезапной смерти от ИБС (2,5%)	n=1 (4% (95%ДИ: 1–20))	n=0 (0% (95%ДИ: 0–19))	$\chi^2=0,684^a$	0,408

данной группе чаще встречались развитие повторных ОИМ (0,04), нестабильной стенокардии (0,001), необходимость в повторных стентированиях КА (p = 0,003) в течение года после перенесенного ОИМ

(табл. 3). Инсульты головного мозга были отмечены у двух пациентов, смерть от ИБС — в одном случае.

Для анализа результатов на наличие взаимосвязи тяжести течения ОИМ по конечным точкам с характером полиморфизмов в гене МТГФР всех пациентов ранжировали на группы: пациенты, гомозиготные по полиморфизму гена МТГФР (аллель ТТ), и пациенты, гетерозиготные по полиморфизму данного гена (аллель СТ). Указанные группы статистически значимо не отличались по основным факторам риска развития ИБС, а также по базисной терапии ИБС в постинфарктном периоде (табл. 4 и 5). По результатам годовичного наблюдения пациентов по конечным точкам наблюдалась статистически значимо более частое развитие повторных ОИМ у пациентов с гомозиготным генетическим полиморфизмом в гене МТГФР ($p = 0,029$). Исходы по другим конечным точкам (развитие нестабильной стенокардии, инсультов, повторные стентирования, смерть от ИБС) между группами статистически значимо не различались (табл. 6).

Таблица 4

Различия групп с гомозиготным и гетерозиготным полиморфизмом в гене МТГФР по основным факторам риска

Показатель	Гетерозиготный полиморфизм (аллель СТ) n=11	Гомозиготный полиморфизм (аллель ТТ) n=11	Критерий сравнения	p
Возраст, лет	M=51,18 (SD=11,35) (95% ДИ: 34,14–64,26)	M=49,2 (SD=12,13) (95% ДИ: 43,55–58,81)	t=0,317	0,756
Пол	100% мужчины (n=11)	100% мужчины (n=5)		
Наследственность по ИБС	n=4	n=1	$\chi^2=0,428^a$	0,513
Гипертоническая болезнь в анамнезе	n=8	n=4	$\chi^2=0,97^a$	0,755
Курение	n=8	n=3	$\chi^2=0,259^a$	0,611
Гиперхолестеринемия	n=5	n=4	$\chi^2=1,381^a$	0,501
Ожирение	n=2	n=0	$\chi^2=1,039^a$	0,308

Таблица 5

Различия групп с гомозиготным и гетерозиготным полиморфизмом в гене МТГФР по базисной терапии ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде

Базисная терапия	Гетерозиготный полиморфизм (аллель СТ) n=11	Гомозиготный полиморфизм (аллель ТТ) n=5	Критерий сравнения	p
Прием дезагрегантов	n=11 100%	n=5 100%		Нет различий
Прием бета-адреноблокаторов	n=11 100%	n=5 100%		Нет различий
Прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента	n=11 100%	n=4 80%	$\chi^2=2,347^a$	0,146
Прием статинов	n=7 64%	n=4 80%	$\chi^2=0,428^a$	0,513

Таблица 6

Связь между частотой развития сосудистых событий и наличием у пациентов гомозиготного или гетерозиготного полиморфизма в гене МТГФР

Конечная точка	Наличие гетерозиготного полиморфизма (аллель СТ) n=11	Наличие гомозиготного полиморфизма (аллель ТТ) n=5	Критерий сравнения	p
Повторное стентирование КА	n=5 45% (95%ДИ: 21–72)	n=3 60% (95%ДИ: 23–88)	$\chi^2=0,291^a$	0,59
Развитие повторного ОИМ	n=1 9% (95%ДИ: 2–38)	n=3 60% (95%ДИ: 23–88)	$\chi^2=4,752^a$	0,029
Развитие нестабильной стенокардии	n=10 91% (95%ДИ: 62–98)	n=4 80% (95%ДИ: 38–96)	$\chi^2=0,374^a$	0,541
Развитие инсультов	n=1 9% (95%ДИ: 2–38)	n=1 20% (95%ДИ: 4–62)	$\chi^2=0,374^a$	0,541
Случаи внезапной смерти от ИБС	n=0 0% (95%ДИ: 0–26)	n=0 0% (95%ДИ: 0–43)		

Обсуждение результатов

Проведенный нами анализ показал, что как при поступлении, так и при выписке пациентов с ОИМ средний уровень ГЦ плазмы был выше референтных значений, при этом исследование динамики уровня ГЦ в плазме при поступлении и при выписке статистически значимого различия не обнаружило. Так, уровень ГЦ плазмы на момент поступления был выше нормативных значений в 75 % случаев (95 % ДИ: 60–86), и на 14-е сутки течения ОИМ уровень ГЦ был также выше референтных значений в 73 % случаев (95 % ДИ: 57–84). Высокий удельный вес ГЦ у лиц, госпитализированных с ОИМ, может свидетельствовать о состоянии ГЦ как об одном из основных факторов риска развития ОИМ в популяции пациентов с ИБС в г. Архангельске.

По данным ANOVA, уровень ГЦ в группе гомозиготных по полиморфизму гена МТГФР пациентов был значительно выше, чем у гетерозиготных либо без полиморфизма в данном гене, как в первые сутки течения ОИМ ($p = 0,028$), так и на 14-е сутки ($p = 0,001$). При проведении корреляционного анализа между уровнем ГЦ на 1-е и на 14-е сутки и наличием генетического полиморфизма в гене МТГФР выявлена положительная средняя статистически значимая корреляция между уровнем ГЦ плазмы на 14-е сутки и наличием гомозиготного полиморфизма в гене МТГФР. Учитывая полученные данные, можно предположить наличие значительно более высокого уровня ГЦ у лиц с гомозиготным генетическим полиморфизмом в гене МТГФР.

При оценке отдаленных результатов течения ИБС после ОИМ по конечным точкам получена четкая взаимосвязь между наличием генетических полиморфизмов маркера гена МТГФР и развитием повторного ОИМ ($p = 0,04$), необходимостью повторной реваскуляризации ($p = 0,003$) и развитием

нестабильной стенокардии ($p = 0,001$). Учитывая полученные данные, можно говорить о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе у пациентов с наличием полиморфизмов гена МТГФР на течение постинфарктного периода. Так, у пациентов с гомозиготным полиморфизмом в гене, кодирующем МТГФР, статистически значимо повторные ОИМ встречались чаще ($p = 0,021$). Стенокардия напряжения, повторные стентирования КА у пациентов с гомо- и гетерозиготным полиморфизмом в гене МТГФР имели место и встречались практически с одинаковой частотой. Это свидетельствует о более неблагоприятном течении постинфарктного периода у лиц с гомозиготным полиморфизмом в гене, кодирующем МТГФР.

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод о том, что раннее выявление генетических полиморфизмов маркера гена МТГФР позволит оценить риск коронарных событий и начать раннюю профилактику возможных сосудистых катастроф. Возможно, повышение уровня гомоцистеина у носителей аллельных вариантов генов, кодирующих активность МТГФР, является дополнительным триггером развития сосудистых событий в постинфарктном периоде и у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Список литературы

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 296 с.
2. Беленкова Ю. Н., Оганова Р. Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. 1232 с.
3. Васина Л. В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. № 4 (12). С. 5–10.
4. Костюченко Г. И., Баркаган З. С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике. М., 2004. 21 с.
5. Кошелев Ю. А., Костюченко Г. И. Гомоцистеин. Роль в патологии. М., 2005. 17 с.
6. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб., 2005. 184 с.
7. Шмелева В. М., Папаян Л. П. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. СПб.: ФГУ «РосНИИГТ Росмедтехнологий», 2008. 34 с.
8. Cappuccio F., Bell R., Perry I., et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 164 (1). P. 95–102.
9. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D., et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women // *Eur. J. Cancer*. 2000. Vol. 36, N. 18. P. 2313–2316.
10. Mager A., Battler A., Birnbaum Y., et al. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 89(8). P. 919–923.
11. Reyes-Engel A., Morel M., Aranda F., et al. Plasma homocysteine levels, C667T polymorphism of

methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma renin activity and cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens*. 2002. Vol. 14(4, suppl. 1). P. A154.

References

1. Barkagan Z. S., Momot A. P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza* [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders]. Moscow, 2008, 296 p. [Russian]
2. Belenkova Yu. N., Oganova R. G. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology: national guide]. Moscow, 2007, 1232 p. [Russian]
3. Vasina L. V. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional circulation and microcirculation]. 2004, no. 4(12), pp. 5–10. [Russian]
4. Kostyuchenko G. I., Barkagan Z. S. *Diagnostika i metody korreksii gipergomotsisteinonii v kardiologicheskoi praktike* [Diagnostics and methods of hyperhomocysteinemia correction in cardiological practice]. Moscow, 2004, 21 p. [Russian]
5. Koshelev Yu. A., Kostyuchenko G. I. *Gomotsistein. Rol' v patologii* [Homocysteine. Its role in pathology]. Moscow, 2005, 17 p. [Russian]
6. Petrishchev N. N. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Endothelium disfunction. Reasons, mechanisms, pharmacological correction]. Saint Petersburg, 2005, 184 p. [Russian]
7. Shmeleva V. M., Papayan L. P. *Kliniko-laboratornaya diagnostika i lechenie trombofilii, obuslovlennoi gipergomotsisteinonii* [Clinical-laboratory diagnostics and treatment of thrombophilia caused by hyperhomocysteinemia]. Saint Petersburg, 2008, 34 p. [Russian]
8. Cappuccio F., Bell R., Perry I., et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis*. 2002, vol. 164 (1), pp. 95–102.
9. Gershoni-Baruch R., Dagan E., Israeli D., et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur. J. Cancer*. 2000, vol. 36, no. 18, pp. 2313–2316.
10. Mager A., Battler A., Birnbaum Y., et al. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia. *Atherosclerosis*. 2002, vol. 89(8), pp. 919–923.
11. Reyes-Engel A., Morel M., Aranda F., et al. Plasma homocysteine levels, C667T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma renin activity and cardiovascular risk. *Am. J. Hypertens*. 2002, vol. 14(4, suppl. 1), p. A154.

GENETIC POLYMORPHISM IN THE GENE OF METHYLTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE AND ITS IMPACT ON PLASMA HOMOCYSTEINE LEVEL AND ON LONG-TERM EFFECTS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹P. N. Mukhina, ^{1,2,3}N. A. Vorobyova, ²I. V. Belyakova

¹North Branch of the Health Ministry SSC RF,

²Northern State Medical University,

³First Municipal Clinical Hospital named after E. E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia

Hipergomocystenemia (HHC) is a significant risk factor for cardiovascular diseases. According to research in HHC incidence of acute myocardial infarction (AMI) increases

by 3-4 times. There are hereditary and acquired causes of HHC. One of the reasons is the presence of inherited genetic polymorphisms in the MTHFR gene. According to research conducted by us, the level of homocysteine (HC) plasma at the time of admission was higher than the reference values in 75 % of cases (95 % CI: 60-86). On the 14th day of flow above the AMI level of HC reference values was observed in 73 % (95 % CI: 57-84) cases. The level of HC in patients with homozygous MTHFR gene polymorphism was significantly higher than in patients with heterozygous polymorphism, or without it on the first day of flow of AMI ($p = 0.028$), and on the 14th day course of acute myocardial infarction ($p = 0.001$.) In assessment of the long-term outcome after coronary flow AMI endpoints (development of re-infarction, unstable angina, stroke, repeat revascularization, death from CHD), there has been established a clear correlation between the presence of genetic polymorphisms in the MTHFR gene and the development of re-infarction ($p = 0.04$), the need to repeat revascularization ($p = 0.003$), the development of unstable angina ($p = 0.001$). In patients with homozygous

polymorphism in the gene encoding MTHFR, re-infarction occurred more frequently ($p = 0.021$). These data suggest HHC, as one of the most important risk factors for AMI, as well as a higher level of HHC and more severe course of acute myocardial infarction in patients with the presence of polymorphisms in the MTHFR gene.

Keywords: Homocysteine, hyperhomocysteinemia, acute myocardial infarction, coronary heart disease, thrombosis, thrombophilia, genetic polymorphisms, methylenetetrahydrofolate reductase, revascularization, coronary bypass surgery, coronary angiography, stent thrombosis, acute ischemic stroke, unstable angina

Контактная информация:

Мухина Полина Николаевна – аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: neodcray@yandex.ru