

УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА MTHFR

А.А. Яцкив, 4 курс

Научные руководители – Т.Л. Лебедь, ст. преподаватель

О.С. Ружило, ст. преподаватель

Полесский государственный университет

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая синтезируется внутриклеточно путем деметилирования метионина. В норме уровень общего гомоцистеина плазмы крови составляет для мужчин и женщин 5–15 мкмоль/л и 5–12 мкмоль/л соответственно. У мужчин и женщин разница в концентрации гомоцистеина составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно. При повышении уровня гомоцистеина более чем 15 мкмоль/л, диагностируют умеренную, более 30 мкмоль/л – среднюю, более 100 мкмоль/л – тяжелую гипергомоцистеинемию. В плазме крови гомоцистеин содержится в форме свободного гомоцистеина, дисульфида гомоцистеина и дисульфида гомоцистеина с цистеином. Все вышеуказанные формы могут быть как в свободном виде, так и в связанном через дисульфидную связь с белком, главным образом, альбумином [1, с. 3]. Избыток данной аминокислоты может либо превращаться обратно в метионин, либо разрушаться для выведения из организма. Основные пути обезвреживания гомоцистеина осуществляются с участием ферментов, в структуре которых важно участие витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты. Но у некоторых людей один или несколько из этих путей обезвреживания гомоцистеина по генетическим причинам, таких как мутации в генах MTHFR, MTRR и MTR, могут не реализовываться или реализовываться не в полной мере [2, с. 31].

Накапливаясь в организме, гомоцистеин способен повреждать внутреннюю стенку артерий, образуя разрывы эндотелия. В результате на поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что в дальнейшем может привести к образованию тромба, сужению просвета сосуда или к его разрыву. Следствием этого является инсульт, инфаркт миокарда, эмболия легкого, вплоть до смертельного исхода [3, с. 279; 4, с. 363]. Кроме связи повышения уровня гомоцистеина с риском сердечно–сосудистых заболеваний, в литературе отмечена также ассоциация с болезнью Альцгеймера, инсулинорезистентностью, деменцией и различными осложнениями во время беременности [5, с. 897; 6, с. 3]. При сочетании гипергомоцистеинемии и сахарного диабета чаще возникают сосудистые осложнения — заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия и др.

Целью данного исследования явилось установление связи уровня гомоцистеина в сыворотке крови и наличия мутации С677Т в гене MTHFR.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе Научно–исследовательской лаборатории лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет». Ранее нами была выявлена частота полиморфизма С677Т в белорусской популяции. Частота мутантной аллели составила 32,2% [7, с. 234; 8, с. 106]. В текущем исследовании в группу испытуемых вошли 100 здоровых женщин от 18 до 35 лет без хронических заболеваний, не

планирующих беременность. Материалом для биохимического исследования уровня гомоцистеина была сыворотка крови, взятой из локтевой вены натощак, которая подвергалась ферментативному тестированию при температуре 37 °С с использованием комплекта реагентов SPINREACT (Испания) на автоматическом одноканальном биохимическом анализаторе ChemWell (США). Фотометрическая абсорбция (оптическая плотность) растворов измерялась при длине волны 340 нм. В качестве контрольных материалов были использованы нормальные и патологические сыворотки. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0, StatSoftCorp, США. Значения изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Значимость различий между сравниваемыми выборками определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Были рассчитаны средние уровни гомоцистеина сыворотки крови исследуемых индивидов. Уровень гомоцистеина сыворотки крови в исследуемой выборке составил $9,75 \pm 2,21$ мкмоль/л. Как следует из результатов, приведенных в таблице 1, уровень гомоцистеина у нормальных гомозигот составил 9,18 мкмоль/л, у гетерозигот – 10,13 мкмоль/л, у мутантных гомозигот – 10,92 мкмоль/л. Следует отметить, что у восьми испытуемых концентрация указанной аминокислоты оказалась выше 12 мкмоль/л.

Таблица 1 – Уровень гомоцистеина сыворотки крови в зависимости от полиморфизма гена MTHFR

Генотип	N	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л
CC	47	$9,18 \pm 1,83$
CT	44	$10,13 \pm 2,32$
TT	9	$10,92 \pm 2,83$

Сравнительный анализ концентраций гомоцистеина в зависимости от генотипа MTHFR показал, что у носителей мутантной аллели Т (генотип СТ и ТТ) уровень гомоцистеина выше, чем при нормальном генотипе (СС) ($p < 0,05$). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение уровня гомоцистеина сыворотки крови в зависимости от полиморфизма гена MTHFR

Генотип	N	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	t-значение	p
CC	47	$9,18 \pm 1,83$	-2,50	0,014
CT+TT	53	$10,26 \pm 2,40$		

Выводы. Как видно из представленных данных, концентрация гомоцистеина у обладателей полиморфных вариантов гена MTHFR (генотипы СТ и ТТ) выше, чем у носителей нормального генотипа СС. Средний уровень гомоцистеина у гетерозигот и мутантных гомозигот, как и у нормальных гомозигот не превышает 12 мкмоль/л. Однако целесообразно рекомендовать обладателям генотипов ТТ и СТ коррекционные и профилактические мероприятия, включающие прием витаминов В6, В12, а также продуктов питания с высоким содержанием фолиевой кислоты (печень, бобовые, темная зелень, цитрусовые, орехи), т.к. у них выше риск развития гипергомоцистеинемии.

Список использованных источников

1. Шевченко, О. П. Гомоцистеин в лабораторной медицине : новый энзиматический метод анализа / О. П. Шевченко // Лаборатория. – 2006. – № 2. – С. 3–5.
2. Refsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease.// Annual. Rev. Medicine. – 1998. – V. 49. – P. 31– 62.
3. Kang S.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. // Annu. Rev. Nutr.–1992.–V. 12: P. 279 – 298.

4. Folsom A.R. et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. // *Ann.Intern. Med* –1999.– V. 131 – P. 363–375.
5. Garcia A., Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. // *Can. Med. Ass. J.* –2004. – Vol.171. – P. 897– 904.
6. Савельева, Г.М., Ефимов В.С. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия / Г.М. Савельева // *Акуш и гин.* – 2000. – №3.
7. Яцкив, А.А. Полиморфизм С677Т гена МТНFR в белорусской популяции / А.А.Яцкив, О.А. Ермак// *Научный потенциал молодёжи – будущему Беларуси: материалы VIIМеждунар. науч. конф., Пинск, 10 апреля 2013 г. / Национальный банк Республики Беларусь [и др.]; редкол.: К.К. Шебеко [и др.]. – Пинск: ПолесГУ, 2013. – Ч. II. – С. 232 – 234.*
8. Ермак, О.А. Генетические критерии прогнозирования особенностей функционирования фолатного цикла / О.А. Ермак, А.А. Яцкив, Лебедь Т.Л. [и др.] // *Сахаровские чтения 2013 года: экологические проблемы XXI века: материалы 13–й Междунар. науч. конф., Минск, 16 – 17 мая 2013 г. / под ред. С.П. Кундаса, С.С. Позняка. – Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2013. – С. 106.*