

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine. Series B
Has been issued since 2014.
ISSN: 2409-6296
Vol. 1, No. 1, pp. 10-19, 2014

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2014.1.10
www.ejournal27.com



UDC 616.831-005.1/.6:548.33

Analysis of the Association of T2255C Polymorphism of the Vitamin K Epoxide Reductase Gene (VKORC1) With Ischemic Atherothrombotic Stroke in Patients With its Various Risk Factors

¹Yevhen I. Dubovyk

²Alexander A. Potapov

³Victoriia Yu. Garbuzova

¹ Sumy State University, Ukraine
Department of Neurosurgery and Neurology
Master of Science

² Sumy State University, Sumy, Ukraine
Department of Neurosurgery and Neurology
Doctor of Medical science

³ Sumy State University, Sumy, Ukraine
Department of Physiology and Pathophysiology
Doctor of Biological science, Associate Professor
E-mail: janitor@ukr.net

Abstract

T2255C polymorphism (rs2359612) of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) gene was determined in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and in 124 persons of the control group. It was shown that the distribution of major allele homozygotes, heterozygotes and minor allele homozygotes in patients with IAS was 25,3%, 42,4%, 32,3% (in control – 36,3%, 42,7%, 21,0%; $\chi^2 = 6,272$; $P = 0,043$). According to logistic regression method the risk of IAS development in carriers of C/C genotype is 2.2 times higher than in the representatives of T/T genotype (OR = 2,214; $P = 0.013$). It has been proven the association with IAS for some studied risk factors. The risk of IAS in men with C/C genotype is 2.5 times higher than in the carriers of main allele T/T (OR = 2,522; $P = 0.023$). A statistically significant relationship between the level of blood pressure and the likelihood of IAS development in heterozygotes (T/C) was revealed ($\chi^2 = 6,933$; $P = 0.008$). It was found that homozygotes for the minor allele (C/C) with BMI <25 kg/m² have the risk of stroke is almost 4 times higher than the carriers of T/T genotype (OR = 3,857; $P = 0.034$). Genotype C/C carriers without obesity 2.6 times more likely suffer from IAS, than the representatives of the T/T genotype (OR = 2,643; $P = 0.011$). Among those who do not smoke, the risk of IAS is higher among representatives of the C/C genotype ($\chi^2 = 7,093$; $P = 0.029$). Thus, there is the association of T2255C polymorphism of VKORC1 gene with ischemic atherothrombotic stroke in patients with its various risk factors.

Keywords: vitamin K-epoxide reductase; gene polymorphism; ischemic atherothrombotic stroke.

Введение

В настоящее время «трагическим лидером» в мировой структуре смертности являются болезни сердечно-сосудистой системы [1]. Именно они ежегодно уносят жизни около 17 300 000 людей, в том числе и более 6 200 000 от инсульта [2,3]. Все чаще инсульты стали поражать людей среднего и молодого возраста. И на сегодняшний день именно они являются причиной трети случаев инвалидности среди трудоспособного населения [4].

75% всех инсультов приходится на инсульты ишемического генеза [5]. Среди причин ишемического атеротромботического инсульта (ИАИ) большое значение сегодня уделяют процессам кальцификации сосудистой стенки и нарушениям системы гемостаза [6, 7, 8]. Известно, что ряд белков, обеспечивающих функционирование системы коагуляции – факторы свертывания II, VII, IX, X; системы фибринолиза – протеины C, S, Z; и предотвращают эктопическую минерализацию сосудистой стенки – MGP, проходит в рамках посттрансляционной модификации фазу активации в так называемом цикле витамина K [9, 10]. Благодаря этому, часть остатков глутаминовой кислоты (Glu) в названных протеинах превращается в остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), переводя таким образом неактивную форму белка в активную. Функционирование цикла витамина K невозможно без витамин K-эпоксидредуктазы (VKOR) – фермента, действие которого направлено на постоянное обновление окисленных форм витамина K [11]. Последнее дает возможность предположить, что дефекты функционирования этого фермента могут быть отправной точкой в нарушении молекулярного каскада активации витамин K-зависимых белков, что в конечном итоге станет причиной тромбозов и кальцификации стенки сосудов.

За последнее десятилетие мировая наука пополнилась большим количеством исследований, направленных на раскрытие генетической составляющей ишемического инсульта. Среди них ряд работ, посвященных поиску связи однонуклеотидных полиморфизмов генов некоторых факторов свертывания крови [12, 13, 14], белков системы фибринолиза [15, 16], а также генов ферментов цикла витамина K [17, 18, 19] с развитием ИАИ и факторами его риска. Результаты работ по изучению ассоциации T2255C полиморфных участков гена VKORC1 с развитием ишемического атеротромботического инсульта малочисленны и противоречивы.

Цель работы. Изучить ассоциацию T2255C полиморфизма гена витамин K-эпоксидредуктазы (VKORC1) с ишемическим атеротромботическим инсультом у пациентов с различными факторами его риска (пол, величина артериального давления, масса тела, курение).

Работа выполнена в рамках темы научных исследований с госбюджетным финансированием "Определение роли однонуклеотидных полиморфизмов в развитии склеротических поражений кровеносных сосудов", № государственной регистрации 0110U005038.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием венозной крови 170 больных с ИАИ (42,4 % женщин и 57,6 % мужчин) возрастом от 40 до 85 лет (средний возраст – $64,7 \pm 0,73$ года), которые находились на диспансерном учете в поликлиническом отделении Сумской клинической больницы №5. Ишемический характер инсульта устанавливался по данным анамнеза и клинической картины болезни, данных компьютерной томографии и МРТ-исследования головного мозга. Патогенетический вариант инсульта определяли в соответствии с критериями TOAST [20], на основании анамнестических данных и особенностей клинического течения болезни, данных ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, ЭКГ. Контрольная группа состояла из 124 пациентов, у которых отсутствие ИАИ подтверждали путем сбора анамнестических данных и проведение общепринятых неврологических исследований. Контрольная группа и группа больных с ИАИ не отличались по соотношению лиц разного пола ($P = 0,294$ по χ^2 -критерию), однако средний возраст первой ($76,7 \pm 0,93$ года) был существенно выше, чем второй ($P < 0,001$) (табл. 1).

Исследование проводили с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964 г., с последующими дополнениями, включая

версию 2000 г.) и Приказа МОЗ Украины №690 от 23.09.2009 г. Все пациенты подписали информированное соглашение на участие в исследованиях с последующим забором венозной крови на генетический анализ.

Данные о наличии известных на сегодня факторов риска в группе больных с ИАИ отражены в таблице 2.

T2255C полиморфизм 2-го интрона гена VKORC1 (rs2359612) изучали методом полимеразной цепной реакции (PCR) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Использовали праймеры, синтезированные фирмой "Metabion" (Германия), и ферменты (Taq-полимераза и рестриктазы) фирмы "Thermo Scientific" (USA). PCR проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Амплификаты после рестрикции разделяли в 2,5 % агарозном геле, содержащем 10 мкг/мл бромистого этидия. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора ("Биоком", Россия). Методика проведения PCR описана в одной из предыдущих наших работ [21].

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17. Данные клинических исследований проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Вилка, а предположение о однородности дисперсий подтверждали тестом Ливиня. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли, используя Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Достоверность различий средних величин в группах с различными генотипами определяли с помощью методики однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а номинальных переменных – по χ^2 -критерию Пирсона. Отношение шансов (OR) и 95 %-ный доверительный интервал рассчитывали с помощью метода логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение

Проверка распределения генотипов по T2255C полиморфизму гена VKORC1 на соответствие закону Харди-Вайнберга показала, что и в контрольной, и в основной группах отклонения от установленного равновесия не являются статистически значимыми (табл. 3). Выяснено, что соотношение аллелей в обеих группах существенно не отличается от ожидаемых ($P > 0,05$).

Соотношение генотипов T/T, T/C и C/C составило в группе с ИАИ – 25,3 %, 42,4 %, 32,3 %, а в контроле – 36,3 %, 42,7 %, 21,0 %. Показатель P, вычисленный по χ^2 -критерию Пирсона, был равен 0,043 и свидетельствовал о статистически достоверной разнице в распределении аллельных вариантов гена VKORC1 по изученному полиморфизму у больных с ИАИ и практически здоровых лиц. Таким образом, гомозиготы по минорному аллелю (C/C) имеют больший риск развития ИАИ, чем носители основного аллеля.

Для оценки риска ИАИ у пациентов с различными генотипами по изученному полиморфизму нами были проанализированы все модели наследования и выбрана лучшая с самым низким информационным критерием Айкэйке. Такой моделью оказалась аддитивная модель, согласно которой риск развития ИАИ выше у носителей минорного аллеля, причем гомозиготные носители минорного аллеля (C/C) имеют в два раза выше риск развития заболевания, чем гетерозиготные (C/T). То есть каждая копия минорного аллеля повышает риск развития заболевания по аддитивному принципу: C/C > C/T > T/T (табл. 4).

Среди известных факторов риска ИАИ называют пол, увеличение индекса массы тела, артериальную гипертензию, дислипотеинемия атерогенного характера и гиперкоагуляционный синдром, то есть факторы, которые имеют отношение к развитию атеросклеротического процесса и тромбообразованию. В табл. 5 приведены показатели, отражающие вышеперечисленные факторы риска у больных с ИАИ, разделенных по генотипу на три группы. Из представленных данных видно, что ни по одному показателю не существует различий между представителями разных генотипов.

Анализ распределения лиц с разными генотипами по T2255C полиморфизму гена VKORC1 в контрольной группе и группе пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом с такими факторами его риска как пол, вес, артериальное давление, курение показал, что существует различие в соотношении генотипов T/T, T/C, C/C в подгруппе лиц с ИМТ < 25 ($P = 0,031$) и тех, которые не курят ($P = 0,029$) (табл. 6).

С помощью метода логистической регрессии был рассчитан показатель отношения шансов (odds ratio – OR), что позволило оценить риск развития ИАИ в зависимости от генотипа и наличия факторов риска (табл. 7). Было выяснено, что у мужчин с генотипом С/С риск развития ИАИ в 2,5 раза больше, чем у носителей основного аллеля Т/Т. В отличие от мужчин, у женщин – носителей различных генотипов – показатель OR существенно не отличался.

Было доказано влияние изученного генетического маркера и на развитие ИАИ у пациентов с ИМТ<25 кг/м² : у гомозигот по минорному аллелю С/С риск инсульта почти в 4 раза выше, чем у носителей генотипа Т/Т. В группе пациентов – носителей генотипа С/С без ожирения ИАИ возникает в 2,6 раза чаще, чем представителей Т/Т генотипа. Кроме того, установлено, что риск ИАИ в 3,5 раза выше у лиц с нормальным артериальным давлением и генотипом С/С и в 5,6 раза выше у женщин-гетерозигот (Т/С) с дислипотеинемией атерогенного характера.

В результате проведенного нами анализа впервые установлено, что в украинской популяции у носителей минорного аллеля (С/С) по полиморфизму Т2255С гена VKORC1 риск развития ИАИ в 2,2 раза больше, чем у носителей основного аллеля (Т/Т, Т/С). Подобные исследования в данном направлении немногочисленны и противоречивы. Wang et al., изучая распределение генотипов по Т2255С полиморфизму гена VKORC1 у китайцев, обнаружили, что присутствие С аллеля более чем в два раза увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и геморрагического инсульта и более в три раза – риск развития расслоения аорты [17]. Однако Hindorff et al., исследовавшие связь группы полиморфизмов гена VKORC1, среди которых и Т2255С, с развитием инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний, показали, что ни один из исследуемых SNP не был ассоциирован с развитием заболеваний сердца и сосудов [22]. В 2010 году Shyu et al. изучали связь генетического полиморфизма генов GGCX (Gln325Arg), VKORC1 (G3730A) и NQO1 (Pro187Ser) с риском развития ишемического атеротромботического инсульта. Ученые обнаружили статистически значимый протективный эффект указанных полиморфизмов в отношении риска развития ишемического инсульта. Синергизм исследуемых локусов был более выраженным у пациентов, которые не употребляли спиртных напитков и не курили [19].

Развитие атеросклеротического процесса и тяжесть его осложнений связана с наличием у больных определенных факторов риска, среди которых пол, повышенный ИМТ, гипертензия, сахарный диабет, курение, стресс и др. Статистически доказано, что неповрежденные атеросклерозом артерии встречаются только у 8 % мужчин против 52 % женщин возрастной категории 40–70 лет [23]. В наших исследованиях установлено, что влияние изученных полиморфизмов на развитие ИАИ, имеет половые особенности. У мужчин, носителей С/С генотипа, риск ИАИ в 2,5 раза больше, чем у представителей генотипа Т/Т. Одним из опасных факторов, влияющим на возникновение и тяжесть течения заболеваний сердца и сосудов, является увеличение массы тела. Доказано, что рост массы тела пациента всего на 10 % значительно затрудняет его сердечно-сосудистый статус [24]. По данным итальянских ученых, среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, лиц с повышенным индексом массы тела на 22 % больше, чем с нормальными значениями этого показателя. У лиц с нормальной массой тела риск инсульта на 64% ниже, чем у пациентов с ожирением [25]. Нами установлено, что у представителей генотипа С/С с ИМТ<25 кг/м² риск ИАИ почти в 4 раза больше, чем у гомозигот по основному аллелю (Т/Т), что подтверждает тот факт, что избыточная масса тела является самостоятельным, независимым от генотипа пациента фактором риска инсультов. По данным исследований ВОЗ, в большинстве случаев инсульта его причиной является артериальная гипертензия [26]. В результате проведенных нами исследований было подтверждено, что артериальная гипертензия является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и не зависит от генетического полиморфизма VKORC1. Относительный риск цереброваскулярных заболеваний у тех, кто курит примерно в 3 раза выше и зависит от интенсивности курения [27]. В наших исследованиях не обнаружено связи между различными вариантами генотипов у курильщиков и тех, кто не курит. Это подтверждает тот факт, что курение является доказанным фактором риска ИАИ и ассоциирован с этими заболеваниями независимо от генотипа пациентов по изученному полиморфизму.

Таким образом, T225C полиморфизм гена VKORC1 является важным генетическим фактором наследственной предрасположенности к развитию склеротических поражений кровеносных сосудов и их осложнений, в частности ишемического инсульта атеротромботического генеза. Углубление знаний о генетической составляющей атеросклеротического процесса может стать новым этапом в формировании современных методов прогнозирования, профилактики, диагностики и патогенетического лечения атеросклероза и его осложнений.

Примечания:

1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2011 Update. A Report From the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 18–39.
2. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease / D. Bos, M.A. Ikram, S.E. Elias-Smale et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. P. 2331–2337.
3. Racial differences in vascular risk factors and outcomes of patients with intracranial atherosclerotic arterial stenosis / S.P. Waddy, G. Cotsonis, M.J. Lynn et al. // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 719–725.
4. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study / R.E. Petrea, A.S. Beiser, S. Seshadri et al. // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 1032–1037.
5. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years / R. Carandang, S. Seshadri, A. Beiser et al. // *JAMA*. 2006. Vol. 296. P. 2939–2946.
6. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review / Y. Guo, P. Li, Q. Guo et al. // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* December. 2013. Vol. 12. P. 1097–1105.
7. Thanvi B.R. Haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors / B.R. Thanvi, S. Treadwell, T. Robinson // *Postgrad. Med. J.* 2008. Vol. 84. P. 361–367.
8. Maas M.B. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization / M.B. Maas, J.E. Safdieh // *Neurology*. 2009. Vol. 13. P. 1–16.
9. Berkner K.L. The vitamin K-dependent carboxylase / K.L. Berkner // *Annu. Rev. Nutr.* 2005. Vol. 25. P. 127–149.
10. Stafford D.W. The vitamin K cycle / D.W. Srafford // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 1873–1878.
11. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1): The key protein of the vitamin K cycle / J. Oldenburg, C.G. Bevens, C.R. Muller et al. // *Antioxid. Redox Signal.* 2006. Vol. 8. P. 347–353.
12. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study / I.A. Kopyta, E. Emich-Widera, A. Balcerzyk et al. // *Neurologist*. 2012. Vol. 18. P. 282–286.
13. Polymorphisms in the factor VII gene and ischemic stroke in young adults / S. Lopaciuk, J. Windyga, C.W. Watala et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2010. Vol. 21. P. 442–447.
14. Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke / T.P. They-They, O. Battas, I. Slassi et al. // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46. P. 210–216.
15. The 4G/4G genotype at nucleotide position -675 in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) gene is less frequent in young patients with minor stroke than controls / G. Endler, W. Lalouschek, M. Exner et al. // *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 110. P. 469–471.
16. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke / K. Jood, P. Ladenvall, A. Tjärnlund-Wolf et al. // *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 2077–2081.
17. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection) / Y. Wang, W. Zhang, Y. Zhang et al. // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 1615–1621.
18. Association of Functional VKORC1 Promoter Polymorphism with Occurrence and Clinical Aspects of Ischemic Stroke in a Greek Population / G. Ragia, S. Marousi, J. Ellul et al. // *Disease Markers*. 2013. Vol. 35. P. 641–646.
19. Genotype polymorphisms of GGCX, NQO1 and VKORC1 genes associated with risk susceptibility in patients with large-artery atherosclerotic stroke / H.Y. Shyu, C.S. Fong, Y.P. Fu et al. // *Clin. Chim. Acta*. 2010. Vol. 411. P. 840–845.

20. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle et al. // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 35–41.

21. Частота алельних варіантів гена вітамін К-епоксидоредуктази у хворих на гострий коронарний синдром / Є.І. Дубовик, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман та інші // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013. Том 1, № 4. С. 403–407.

22. Common VKORC1 variants are not associated with arterial or venous thrombosis / A. Hindorff, S.R. Heckbert, N. Smith et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007. Vol. 5. P. 2025–2027.

23. Wehrmacher W.H. A brief history of scientific geriatric cardiology / W.H. Wehrmacher, A. Ahmed // Compr. Ther. 2008. Vol. 34, №2. P. 100–104.

24. Lamon F.S. Impact of Body Mass Index on Coronary Heart Disease Risk Factors in Men and Women. The Framingham Offspring Study / F.S. Lamon, P.W.F. Wilson, E.J. Schaefer // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996. Vol. 16. P. 1509–1515.

25. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon et al. // Circulation. 2009. Vol. 119, №3. P. 480–486.

26. Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. Москва: Медицина, 1997. 288 с.

27. Hankey G.I. Smoking and risk of stroke / G.I. Hankey // J. Cardiovasc. Risk. 1999. Vol. 6. P. 207–211.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ) и лиц контрольной группы

Показатель	Пациенты с ИАИ, (n = 170)	Контрольная группа, (n = 124)	P
Возраст, годы	64,7±0,73	76,7±0,93	<0,001**
Пол, ж/м	72/98	45/79	0,294*
Масса тела (ж), кг	77,6±1,42	69,8±1,8	0,001**
Масса тела (м), кг	82,6±1,33	75,7±1,77	0,002**
Рост (ж), см	163,6±0,65	156,1±1,26	<0,001**
Рост (м), см	172,9±0,76	167,2±0,96	<0,001**
ИМТ (ж), кг/м ²	29,0±0,54	28,7±0,77	0,744**
ИМТ (м), кг/м ²	27,6±0,41	27,0±0,55	0,355**
САД, мм рт. ст.	167±2,3	152,6±2,1	<0,001**
ДАД, мм рт. ст.	95,4±1,2	86,3±1,1	<0,001**
Глюкоза крови, ммоль/л	5,92±0,12	5,29±0,06	<0,001**

Примечание: n – количество пациентов; ж – женщины; м – мужчины; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; P – статистическая значимость различий; * – по χ^2 -критерию, ** – по критерию Стьюдента

Таблица 2

Данные о наличии факторов риска у пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ) женского и мужского пола

Показатель	Женщины (n = 72)	Мужчины (n = 98)	Всего (n = 170)
Ожирение	31 (43,1)	28 (28,6)	59 (34,7)
	$\chi^2 = 3,843; P = 0,050$		
Артериальная гипертензия	59 (81,9)	69 (70,4)	128 (75,3)
	$\chi^2 = 2,969; P = 0,085$		
Сахарный диабет	18 (25,0)	12 (12,2)	30 (17,6)
	$\chi^2 = 4,647; P = 0,031$		
Дислипотеинемия [#]	40 (58,8)	52 (58,4)	92 (58,6)
	$\chi^2 = 0,002; P = 0,960$		
Гиперкоагуляция крови	45 (62,5)	46 (46,9)	91 (53,5)
	$\chi^2 = 2,969; P = 0,085$		
Курение	8 (11,1)	42 (42,9)	50 (29,4)
	$\chi^2 = 20,15; P < 0,001$		

Примечание: n – количество пациентов; P – статистическая значимость различий между группами; # – для этого показателя: n = 68 (женщины); n = 89 (мужчины); n = 157 (всего); в скобках – %

Таблица 3

Частота аллельных вариантов и аллелей по T2255C полиморфизму гена VKORC1 в контрольной группе и у пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ)

	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ИАИ, n (%)
Гомозиготы T/T	45 (36,3)	43 (25,3)
Гетерозиготы T/C	53 (42,7)	72 (42,4)
Гомозиготы C/C	26 (21,0)	55 (32,3)
T-аллель	0,58	0,46
C-аллель	0,42	0,54
χ^2	1,93	3,76
P	> 0,05	> 0,05

Примечание: n – количество пациентов; χ^2 и P отражают отклонения в каждой группе от равновесия Харди-Вайнберга

Таблица 4

Анализ риска ишемического атеротромботического инсульта (ИАИ) в зависимости от генотипа по T225C полиморфизму гена VKORC1 (аддитивная модель наследования)

Генотип	Отношение шансов	P	Значение критерия Айкяйке
T/T	1.00		
2C/C + T/C	1.48 (1.09 - 2.04)	0.01	18.95

Примечания: P – статистическая значимость различий

Таблица 5

Некоторые показатели пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (/ИАИ) с разными генотипами по T225C полиморфизму гена VKORC1

	T/T (n = 43), M±m	T/C (n = 72), M±m	C/C (n = 55), M±m	P
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±0,68	27,8±0,51	28,4±0,57	0,604
САД, мм рт. ст.	170,2±4,21	166,9±3,56	164,4±3,94	0,626
ДАД, мм рт. ст.	95,9±2,21	95,6±1,86	94,5±2,19	0,893
Общий холестерол, ммоль/л [#]	5,1±0,24	5,1±0,19	4,9±0,18	0,757
ХС ЛПНП, ммоль/л [#]	3,2±0,24	3,3±0,18	3,1±0,17	0,885
Индекс атерогенности ЛП [#]	5,1±0,62	4,8±0,44	4,4±0,41	0,614
Протромбиновое время, с	9,1±0,29	9,6±0,25	9,4±0,25	0,383
Протромбиновый индекс, %	82,7±2,22	85,9±1,83	82,8±1,85	0,383

Примечания: n – количество пациентов; P – статистическая значимость различий; * – достоверная разница при сравнении с двумя другими генотипами; # – n=157, частота генотипов: T/T – 41, T/C – 67, C/C – 49; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерол; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛП – липопротеины

Таблица 6

Распределение лиц с разными генотипами по T225C полиморфизму гена VKORC1 в контрольной группе и группе пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ) с различными факторами его риска

Фактор риска	Группа	Генотип	Контроль n (%)	ИАИ n (%)	P (по χ^2 -критерию)
Пол	Мужчины	T/T	29 (36,7)	23 (23,5)	0,073 (5,245)
		T/C	33 (41,8)	41 (41,8)	
		C/C	17 (21,5)	34 (34,7)	
	Женщины	T/T	16 (35,6)	20 (27,8)	0,481 (1,464)
		T/C	20 (44,4)	31 (43,1)	
		C/C	9 (20,0)	21 (29,2)	

Вес	ИМТ<25	T/T	18 (47,4)	8 (19,5)	0,031 (6,940)
		T/C	13 (34,2)	21 (51,2)	
		C/C	7 (18,4)	12 (29,3)	
	ИМТ≥25	T/T	26 (30,6)	35 (27,1)	0,220 (3,029)
		T/C	40 (47,1)	51 (39,5)	
		C/C	19 (22,4)	43 (33,3)	
Артериальное давление (АД)	Нормальное АД	T/T	15 (31,3)	8 (19,0)	0,067 (5,411)
		T/C	24 (50,0)	17 (40,5)	
		C/C	9 (18,7)	17 (40,5)	
	Повышенное АД	T/T	29 (39,7)	35 (27,3)	0,172 (3,523)
		T/C	28 (38,4)	55 (43,0)	
		C/C	16 (21,9)	38 (29,7)	
Курение	Не курящие	T/T	34 (36,6)	29 (24,2)	0,029 (7,093)
		T/C	43 (46,2)	53 (44,2)	
		C/C	16 (17,2)	38 (31,7)	
	Курящие	T/T	11 (35,5)	14 (28,0)	0,763 (0,541)
		T/C	10 (32,3)	19 (38,0)	
		C/C	10 (32,3)	17 (34,0)	

Примечание: n – количество пациентов; P – статистическая значимость различий

Таблица 7

Анализ риска развития ишемического атеросклеротического инсульта (ИАИ) у пациентов с различными факторами его риска (метод логистической регрессии)

Показатель	Гено-тип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижний	95% CI для OR верхний
Мужской пол	C/C	0,925	0,408	5,148	0,023	2,522	1,134	5,607
	T/C	0,449	0,364	1,519	0,218	1,567	0,767	3,199
Женский пол	C/C	0,624	0,521	1,436	0,231	1,867	0,673	5,180
	T/C	0,215	0,441	0,238	0,626	1,240	0,522	2,945
ИМТ<25	C/C	1,350	0,638	4,480	0,034	3,857	1,105	13,463
	T/C	1,291	0,552	5,459	0,019	3,635	1,231	10,731
Без ожирения	C/C	0,972	0,382	6,466	0,011	2,643	1,250	5,590
	T/C	0,518	0,333	2,416	0,120	1,679	0,874	3,225
Нормальное АД	C/C	1,265	0,601	4,423	0,035	3,542	1,090	11,510
	T/C	0,284	0,541	0,276	0,600	1,328	0,460	3,831
ДАХ (женщины)	T/C	1,715	0,633	7,331	0,007	5,556	1,606	19,223
	C/C	0,944	0,710	1,770	0,183	2,571	0,640	10,338
ДАХ (мужчины)	T/C	- 0,270	0,457	0,349	0,555	0,764	0,312	1,869
	C/C	0,241	0,785	0,094	0,759	1,273	0,273	5,933

Примечание: сравнение проводилось относительно гомозигот по основному аллелю (T/T); CR - коэффициент регрессии; SE - стандартная ошибка; WS - статистика Вальда; P - статистическая значимость; OR - отношение риска; CI - доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ДАХ – дислипидемия атерогенного характера.

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

Анализ ассоциации T2255C полиморфизма гена витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC1) с ишемическим атеротромботическим инсультом у пациентов с различными факторами его риска¹ Евгений Иванович Дубовик² Александр Александрович Потапов³ Виктория Юрьевна Гарбузова¹ Сумский государственный университет, Украина
кафедра нейрохирургии и неврологии² Сумский государственный университет, Украина
кафедра нейрохирургии и неврологии
доктор медицинских наук, профессор³ Сумский государственный университет, Украина
кафедра физиологии и патофизиологии
доктор биологических наук, доцент
E-mail: janitor@ukr.net

Аннотация. Представлены результаты определения T2255C (rs2359612) полиморфизма гена витамин К-эпоксидредуктазы (VKORC1) у 170 пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ) и 124 лиц контрольной группы. Установлено, что у больных с ИАИ соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составляет 25,3 %, 42,4 %, 32,3 % (в контроле – 36,3 %, 42,7 %, 21,0 %; $\chi^2 = 6,272$; $P = 0,043$). По данным метода логистической регрессии у носителей С/С генотипа риск ИАИ в 2,2 раза выше, чем у представителей Т/Т генотипа ($OR=2,214$; $P=0,013$). Была доказана ассоциация с ИАИ для некоторых изученных факторов риска. У мужчин с генотипом С/С риск развития ИАИ в 2,5 раза выше, чем у носителей основного аллеля Т/Т ($OR = 2,522$; $P = 0,023$). Выявлено статистически значимую зависимость между уровнем артериального давления и вероятностью развития ИАИ у гетерозигот (Т/С) ($\chi^2 = 6,933$; $P = 0,008$). Установлено, что у гомозигот по минорному аллелю (С/С) с ИМТ < 25 кг/м² риск инсульта почти в 4 раза выше, чем у носителей генотипа Т/Т ($OR = 3,857$; $P = 0,034$). Носители генотипа С/С без ожирения, в 2,6 раза чаще болеют ИАИ, чем представители Т/Т генотипа ($OR = 2,643$; $P = 0,011$). Среди лиц, которые не курят, риск развития ИАИ выше у представителей С/С генотипа ($\chi^2 = 7,093$; $P = 0,029$). Таким образом, существует ассоциация T2255C полиморфизма гена VKORC1 с ишемическим атеротромботическим инсультом у пациентов с различными факторами его риска.

Ключевые слова: витамин К-эпоксид редуктаза; полиморфизм генов; ишемический атеротромботический инсульт.