

## СЕКЦІЯ «ГЕНЕТИКА» “GENETICS” SECTION

УДК 575.1:575.174.015.3 - 616.517

### ЕФЕКТ ГЕНІВ ОДНОВУГЛЕЦЕВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Адмакіна А. В.<sup>1</sup>, Тижненко Т. В.<sup>2</sup>, Горайчук І. В.<sup>3</sup>, Рощеннюк Л. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

<sup>3</sup>ННЦ Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини

<sup>4</sup>Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1  
Науковий керівник: д. біол. н., проф. Федота О. М.

В даний час показана участь генів одноуглецевого метаболізму в патогенезі багатьох мультифакторіальних захворювань (Брынина и др., 2015; Karabacak et al., 2015). Метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*) каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолата в 5-метилтетрагідрофолат. Останній є активною формою фолієвої кислоти, необхідної для утворення метіоніну з гомоцистеїну і далі - S-аденозілметіоніну, що грає важливу роль в процесі метилування ДНК. Метильна група переноситься на вітамін В<sub>12</sub>, який потім віддає її гомоцистеїну, утворюючи метіонін за участю ферменту метіонінсинтази (*MTR*). Однак в деяких випадках В<sub>12</sub> може окислюватися, що призводить до пригнічення *MTR*. Для підтримки активності ферменту необхідно відновне метилування за допомогою ферменту метіонінсинтазиредуктази (*MTRR*) (López-Cortés et al., 2013; Weinera et al., 2014; Wu et al., 2016).

Asefi M. et al визначили, що алель Т гена *MTHFR* пов'язана зі значним збільшенням ризику (у 1,76 і 7,45 рази для ТТ і СТ генотипів, відповідно) появи псоріазу. Karabacak E. et al і Campalani E. et al також повідомили про зв'язок гена *MTHFR* з важкістю перебігу псоріазу.

Дослідження Li W.-X. et al показало, що генотипи 677ТТ і 1298АА гена *MTHFR*, 2756GG і 2756AG гена *MTR*, незалежно один від одного корелює з високим ризиком дефіциту фолієвої кислоти (Asefi et al., 2014; Campalani et al., 2014; Karabacak et al., 2015; Li et al., 2015).

Поєднання поліморфізмів С677Т і А66G генів *MTHFR* і *MTRR*, відповідно, мають значний вплив на загальну концентрацію гомоцистеїну і фолієвої кислоти в сироватці крові (Федота А.М., 2016; Хайрутдинов В. Р., 2011).

Крім того, у людей з низьким споживанням фолієвої кислоти, вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>, наявність алелей 677Т і 2756G генів *MTHFR* і *MTR*, відповідно, є показником до високого ризику розвитку раку молочної залози, серцево-судинних захворювань (Qiao et al., 2014; Zhao et al., 2014). У той же час даних, що описують участь генів

одновуглецевого метаболізму в розвитку генодерматозів, в літературі представлено мало. У зв'язку з цим, метою даної роботи став аналіз поліморфних варіантів С677Т і А1298С гену *MTHFR* у хворих на псоріаз в українській популяції.

#### Матеріали та методи дослідження

Збір первинної інформації та біологічних зразків хворих на псоріаз проводився на базі ОККВД №1 м. Харкова. Матеріалом для молекулярно-генетичного аналізу послужили зразки периферичної крові хворих. Для поліморфного варіанту С677Т реакція ампліфікації проведена з використанням наборів «GenPak *MTHFR* PCR test» («Isogene Lab.Ltd») на термоциклері BIOMRTRA T3000 за стандартною методикою виробника. Генотипування за поліморфному варіанту А1298С виконано методом ПЛР-ПДРФ, з використанням ендонуклеази рестрикції *MbolI*. Оцінка рівності рядів розподілу проведена за допомогою критерію  $\chi^2$  на рівні значущості 0,1, 0,05 і 0,001.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз поліморфних варіантів С677Т і А1298С гену *MTHFR* показав, що частоти алелів одонуклеотидних поліморфізмів для вибірки хворих в цілому склали:  $p_c = 0,62$  і  $q_T = 0,38$ ,  $p_c = 0,67$  і  $q_A = 0,32$ , відповідно. На підставі частот аналізованих алелей отримано теоретичне співвідношення генотипів для гену *MTHFR*: ТТ - 0,143, СТ - 0,468, СС - 0,39; СС- 0,130, АС- 0,482, АА - 0,388, відповідно, для панміксної популяції. Структура популяції відповідає співвідношенню Харді-Вайнберга, фактичний розподіл генотипів - ТТ - 0,091, СТ - 0,571, СС - 0,338; СС- 0,141, АС- 0,459, АА - 0,400, статистично значуще не відрізняється від теоретично очікуваного при рівновазі: С677Т *MTHFR* -  $df = 2$ ,  $\chi_{ст} = 5,99$ ,  $\chi_{ф} = 3,76$ ,  $p > 0,05$ ; А1298С *MTHFR* -  $df = 2$ ,  $\chi_{ст} = 5,99$ ,  $\chi_{ф} = 0,22$ ,  $p > 0,05$ .

Аналіз рядів розподілу генотипів за геном *MTHFR*, у хворих на псоріаз, не показав значущої різниці між теоретично очікуваними частотами і фактичними для поліморфних варіантів С677Т і А1298С гену *MTHFR* ( $\chi^2 = 10,55$ ,  $\chi_{ст} = 15,51$ ,  $p > 0,05$ ), що вимагає подальшого аналізу гаплотипів у хворих на псоріаз. У хворих на псоріаз більш частим зустрілося поєднання СТАС і СТАА (у 3,2 та 1,7 рази, відповідно).

За результатами дослідження Kilic S. et. al., виявлено підвищений ризик розвитку псоріазу в 12,4 рази і 17,0 разів, у пацієнтів з ранньої маніфестацією, що мають точкові мутації в позиціях 677 і 1298 гена *MTHFR*, відповідно. Особи з гомозиготними і/або гетерозиготними генотипами мають додатковий фактор ризику при розвитку псоріазу через плейотропну дію генів одновуглецевого метаболізму, які впливають на метаболізм фолієвої кислоти в результаті дисрегуляції епігенетичного механізму, пов'язаного з генетичними й екологічними факторами, такими як куріння, вживання алкоголю, ожиріння і стрес (Kilic et al., 2015).

#### Висновок

Результати дослідження поліморфних варіантів С677Т і А1298С гену *MTHFR*, показали низьку частоту гомозигот по алелям Т і С, відповідно, серед хворих на псоріаз, що представляє можливість їх подальшого врахування при плануванні профілактичних і лікувальних заходів.

**Резюме:**

**Цель.** Анализ однонуклеотидных полиморфизмов C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) у больных псориазом. **Методы.** Генеалогическая информация получена о 77 пробандах с псориазом. Молекулярно-генетический анализ проведен методами ПЦР и ПДРФ. **Результаты.** Структура популяции соответствует соотношению Харди-Вайнберга, фактическое распределение генотипов статистически значимо не отличается от теоретически ожидаемого при равновесии по полиморфизмам C677T ( $df=2, \chi^2=3,76, \chi_{ст}=5,99, p>0,05$ ) и A1298C ( $df=2, \chi^2=3,86, \chi_{ст}=5,99, p>0,05$ ). Анализ рядов распределения генотипов по гену *MTHFR* у больных псориазом, не показал значимой разницы между теоретически ожидаемыми частотами и фактическими для полиморфных вариантов C677T и A1298C гена *MTHFR* ( $df=8, \chi^2=10,55, \chi_{ст}=15,51, p<0,05$ ), что требует дальнейшего анализа гаплотипов. У больных псориазом более частым встретилось сочетание CTAC и CТАА (в 3,2 и 1,7 раза, соответственно). **Выводы.** Результаты исследования полиморфных вариантов C677T и A1298C гена *MTHFR*, показали низкую частоту гомозигот по аллелям T и C, соответственно, среди больных псориазом, представляющий возможность их дальнейшего учета при планировании профилактических и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова.** Псориаз, гомоцистеин, метилентетрагидрофолат редуктаза.

**Summary:**

**Aim.** Analysis of single nucleotide polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* genes in patients with psoriasis in Ukrainian population. **Methods.** A molecular genetic analysis of 77 patients with psoriasis by PCR-RFLP was carried out. **Results.** Population structure corresponds to the correlation of the Hardy-Weinberg balance, the actual distribution of genotypes was not significantly different from the theoretically expected at balance C677T polymorphisms ( $df = 2, \chi^2 = 3,76, \chi_{st} = 5.99, p > 0,05$ ) and A1298C ( $df = 2, \chi^2 = 3,86, \chi_{st} = 5.99, p > 0,05$ ). Analysis of the genotype distribution series for the *MTHFR* gene in patients with psoriasis did not show a significant difference between the theoretically expected frequencies and the actual for the C677T and A1298C polymorphic variants of *MTHFR* gene ( $df = 8, \chi^2 = 10.55, \chi_{st} = 15.51, p < 0.05$ ), which requires further analysis of haplotypes. In patients with psoriasis more frequent combination of CTAC and CТАА (in 3,2 and 1,7 times, respectively). **Conclusions.** The results of the study of the C677T and A1298C polymorphic variants of *MTHFR* gene showed a low frequency of homozygous for T and C alleles, respectively, among patients with psoriasis, which presents the possibility of their further accounting in the planning of preventive and curative measures.

**Keywords:** psoriasis, homocysteine, *MTHFR* gene.