

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

Є.І. Дубовик, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман

**АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ C1173T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ**

Сумський державний університет

**Резюме.** Наведено результати визначення C1173T (rs9934438) поліморфізму гена вітамін К-епоксид редуктази (*VKORC1*) у 170 пацієнтів з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) та 124 практично здорових індивідуумів (контрольна група). Встановлено, що в осіб з інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) становило 37,1 %, 43,5 % і 19,4 % (у контролі – відповідно 47,6 %, 37,9 %, 14,5 %;  $P = 0,178$  за  $\chi^2$ -критерієм). Аналіз у підгрупі пацієнтів з

артеріальною гіпертензією показав, що Т-алель в осіб з ІАТІ траплявся достовірно частіше, ніж у контролі ( $P = 0,041$ ). Одержані дані свідчать, що заміна цитозину на тимін у першому інтроні гена *VKORC1* має стосунок до збільшення ймовірності розвитку ішемічного інсульту в осіб з артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** вітамін К-епоксид редуктаза, алельний поліморфізм, ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія.

**Вступ.** Серед причин ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) вагомим значення сьогодні надають процесам кальцифікації судинної стінки та порушенням роботи системи гемостазу [5, 6, 11]. Відомо, що низка білків, які забезпечують функціонування системи коагуляції (фактори згортання II, VII, IX, X), антикоагулянтної системи (протеїни С, S, Z) та запобігають ектопічній мінералізації (матриксний Gla-протеїн (MGP), Gla-річ протеїн (GRP), остеокальцин), проходить у рамках посттрансляційної модифікації фази активації у, так званому, циклі вітаміну К [10]. Завдяки цьому залишки глютамінової кислоти в амінокислотних послідовностях наведених вище протеїнів перетворюються на залишки  $\gamma$ -карбоксиглутамінової кислоти, переводячи таким чином білки з неактивної в активну форму. Функціонування самого циклу вітаміну К неможливе без вітамін К-епоксид редуктази (*VKORC1*) – ферменту, дія якого спрямована на постійне відновлення окиснених форм вітаміну К [14]. Останнє дає можливість припустити, що дефекти функціонування цього ензиму можуть стати відправною точкою у спотвореній реалізації молекулярного каскаду активації вітамін К-залежних білків, що в кінцевому результаті стане причиною тромбозів і кальцифікації стінки судин та одного з їх найтяжчих ускладнень – інфаркту головного мозку.

За останнє десятиріччя світова наукова література поповнилась чималою кількістю праць, спрямованих на розкриття генетичної складової ішемічного інсульту. Серед них роботи, присвячені пошуку зв'язку поліморфізму поодиноких нуклеотидів генів деяких факторів згортання крові [7, 8], білків системи фібринолізу [4, 12], а також гена *VKORC1* [2, 17] з розвитком даної патології.

Поряд з цим, одним із важливих факторів ризику атеросклеротичного процесу і наслідків кальцифікації артерій є артеріальна гіпертензія, у патогенезі якої також значне місце посідає спадкова схильність. Серед числа ще недосліджених генів-кандидатів, що можуть мати стосунок до

механізмів підвищення артеріального тиску і наслідків артеріальної гіпертензії, перебуває ген *VKORC1*. Саме це спонукало нас до вивчення асоціації поліморфізму цього гена з розвитком ішемічного інсульту в осіб з різними показниками артеріального тиску.

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень із держбюджетним фінансуванням "Зв'язок алельного поліморфізму "генів ектопічної кальцифікації" з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень", № 91.01.01.15-17.

**Мета дослідження.** Провести аналіз можливого зв'язку C1173T поліморфізму гена *VKORC1* з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

**Матеріал і методи.** Для дослідження використана венозна кров 170 пацієнтів з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік  $64,7 \pm 0,73$  року), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, результатами КТ та МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [3] на підставі даних анамнезу, особливостей клінічного перебігу хвороби, результатів ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови та ЕКГ. Пацієнти з кардіоеMBOLІЧНИМ ішемічним інсультом та ішемічним інсультом нез'ясованої етіології виключались із дослідної групи.

Група практично здорових осіб складалася із 124 практично здорових донорів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску та проведення загальноприйнятого неврологічного огляду. Контрольна група і група пацієнтів з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ( $P=0,294$  за  $\chi^2$ -критерієм), однак

середній вік першої ( $76,7 \pm 0,93$  року) був істотно вищим, ніж другої ( $P < 0,001$ ).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено Комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Перед включенням у дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Визначення C1173T (rs9934438) поліморфізму гена *VKORC1* проведено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Венозну кров для генотипування набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням калієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) як антикоагулянт ("Sarstedt", Німеччина). Кров заморожували та зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ . ДНК з неї виділяли з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт rs9934438 поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) –  $5'$ -AAGATGAAAAGCAGGGCCTAC- $3'$ , зворотного (antisense) –  $5'$ -CCGAGAAAGGTGATTTCCAA- $3'$ . Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PC-R-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази (ThermoFisher Scientific, США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента, що містив потрібну ділянку першого інтрона гена *VKORC1*, складалася з 33 циклів: денатурація –  $94^{\circ}\text{C}$  (50 с), гібридизація праймерів –  $60,0^{\circ}\text{C}$  (50 с) і елонгація –  $72^{\circ}\text{C}$  (55 с). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 18 годин із 3 ОД рестриктази *StyI* (*EcoI30I*). Наявність у 1173-й позиції гена *VKORC1* цитозину перешкоджало рестрикції, а при заміні цитозину на тимін рестриктаза *StyI* розщеплювала ампліфікований фрагмент довжиною 195 пар азотистих основ на два фрагменти: 125 та 70 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена *VKORC1* після рестрикції розділяли в 2,0 % агарозному гелі, що містив бромистий етидид. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансільюмінатора (Біоком, Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах, а також для перевірки відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга застосовували  $\chi^2$ -критерій. Перевірку безперервних даних на нормальність розподілу здійснювали за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Достовірність відмінностей

середніх величин у групах з різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступною поправкою Бонфероні. Усі тести були двобічними, значення  $P < 0,05$  вважали статистично значимими.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Генотипування пацієнтів з ІАТІ та осіб контрольної групи за C1173T поліморфізмом гена *VKORC1* дало змогу з'ясувати частоту, з якою трапляються окремі варіанти цього гена, перевірити відповідність рівновазі Харді-Вайнберга, провести порівняння між групами загалом, а також за наявності чи відсутності у пацієнтів артеріальної гіпертензії.

Так, встановлено, що у пацієнтів з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/T) і гомозигот за мінорним алелем (T/T) становило 37,1 %, 43,5 % і 19,4 %, а в контрольній групі – відповідно 47,6 %, 37,9 %, 14,5 %. Наведений розподіл у дослідній групі (частота мінорного алеля 0,412) та в контролі (частота мінорного алеля 0,327) не мав статистично достовірних відхилень від очікуваних за генетично-популяційним законом величин ( $P > 0,05$ ). При цьому відмінність частоти генотипів за C1173T поліморфізмом гена *VKORC1* між групою осіб з ІАТІ та контрольною групою також була недостовірною ( $P = 0,178$ ).

У табл. 1 наведено дані про величини артеріального тиску (АТ) в пацієнтів з ІАТІ та в пацієнтів контрольної групи залежно від їхнього генотипу за C1173T поліморфізмом. Як впливає з результатів, відмінності між середніми значеннями всіх видів АТ (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) у пацієнтів з ішемічним інсультом були недостовірними ( $P > 0,05$ ). Натомість, у контрольній групі однофакторний дисперсійний аналіз виявив залежність показників діастолічного тиску від генотипів за C1173T локусом ( $P = 0,015$ ). Застосування поправки Бонфероні показало, що в пацієнтів із Т/Т генотипом діастолічний тиск достовірно нижчий, ніж в осіб з генотипами C/C ( $P = 0,013$ ) та C/T ( $P = 0,044$ ).

При розподілі пацієнтів на тих, що мають нормальний АТ, і тих, у кого виявлено артеріальну гіпертензію (систоличний АТ  $> 140$  мм рт. ст., діастолічний АТ  $> 90$  мм рт. ст.), порівняння частоти досліджуваних генотипів дало наступні результати (табл. 2).

У групі з нормальним АТ розподіл генотипів та алелів за C1173T поліморфним сайтом гена *VKORC1* не відрізнявся в пацієнтів контрольної групи та в осіб з ІАТІ ( $P > 0,05$ ). Поряд з цим, результати аналізу розподілу генотипів в осіб з артеріальною гіпертензією показали, що різниця в частоті носіїв мінорного алеля (генотип C/T та T/T) між пацієнтами з інсультом та представниками контролю була близькою до рівня статистичної значимості ( $P = 0,054$  при порівнянні в рамках домінантної моделі успадкування). Дослідження частоти алелів між вказаними групами виявило,

Таблиця 1

Показники артеріального тиску у пацієнтів з ішемічним інсультом та у пацієнтів контрольної групи залежно від генотипів за поліморфізмом C1173T гена *VKORC1*

	C/C	C/T	T/T	P
Пацієнти з ІАТІ				
n	63	74	33	
Систолічний АТ	166,6±3,6	167,6±3,8	166,4±3,9	0,973
Діастолічний АТ	94,1±1,8	96,6±2,1	95,0±2,0	0,657
Пульсовий АТ	72,5±2,8	71,0±2,7	71,3±2,8	0,923
Середній АТ	118,3±2,2	120,2±2,5	118,9±2,5	0,822
Контрольна група				
n	59	44	18	
Систолічний АТ	155,3±3,0	150,7±3,7	148,9±5,2	0,474
Діастолічний АТ	88,2±1,5	87,1±1,9	78,7±3,1	0,015 <sup>a</sup>
Пульсовий АТ	67,1±2,3	63,7±2,8	70,2±4,2	0,388
Середній АТ	110,5±1,8	108,3±2,3	102,1±3,4	0,100

Дані наведені у вигляді середнього значення ± m (мм рт. ст.); n — кількість пацієнтів, P — статистична значимість відмінностей середніх величин. <sup>a</sup>P = 0,013 при порівнянні C/C та T/T генотипів, P = 0,044 при порівнянні C/T і T/T генотипів, P = 0,999 при порівнянні C/C та C/T генотипів (за результатами поправки Бонфероні)

Таблиця 2

Розподіл алелів та генотипів за C1173T поліморфізмом гена *VKORC1* у пацієнтів з ІАТІ та осіб контрольної групи залежно від показників артеріального тиску

Генотип	Нормальний АТ		Підвищений АТ	
	Контроль	ІАТІ	Контроль	ІАТІ
C/C	22 (45,8 %)	16 (38,1 %)	37 (50,7 %)	47 (36,7 %)
C/T	18 (37,5 %)	19 (45,2 %)	26 (35,6 %)	55 (43,0 %)
T/T	8 (16,7 %)	7 (16,7 %)	10 (13,7 %)	26 (20,3 %)
	$\chi^2=0,644$ ; P=0,725		$\chi^2=3,929$ ; P=0,140	
C/C	22 (45,8 %)	16 (38,1 %)	37 (50,7 %)	47 (36,7 %)
C/T+T/T	26 (54,2 %)	26 (61,9 %)	36 (49,3 %)	81 (63,3 %)
	$\chi^2=0,550$ ; P=0,458		$\chi^2=3,728$ ; P=0,054	
Алель				
C	62 (64,6 %)	51 (60,7 %)	100 (68,5 %)	149 (58,2 %)
T	34 (35,4 %)	33 (39,3 %)	46 (31,5 %)	107 (41,8 %)
	$\chi^2=0,287$ ; P=0,592		$\chi^2=4,176$ ; P=0,041	

що в осіб з ІАТІ мінорний Т-алель траплявся достовірно частіше, ніж у контрольній групі (P=0,041).

Поліморфізм C1173T (rs9934438) гена *VKORC1* розташований у першому інтроні та входить до поширеного гаплотипу *VKORC1*\*2 [16]. Останній проявляє себе зниженням експресії мРНК, білка та активності вітамін К-епоксид редуктази в осіб з Т/Т генотипом [9].

У світовій літературі існує незначна кількість робіт, присвячених вивченню ролі rs9934438 локусу з розвитком поширених серцево-судинних хвороб. Результати дослідження Teichert et al., в якій проводилося вивчення асоціації поліморфізму C1173T гена *VKORC1* з розвитком мінералізації стінок судин (у рамках Rotter-

dam Study), показали дворазове зростання ризику кальцифікації аорти в носіїв Т-алеля, якщо порівнювати з C/C гомозиготами [13]. Дослідники припустили, що збільшене відкладання солей кальцію в стінку аорти в носіїв мінорного алеля може бути пов'язане з уповільненням  $\gamma$ -карбоксілювання інгібітора ектопічної кальцифікації MGP. Дослідження Lacut et al., що проведено в рамках EDITH Study, показало достовірну асоціацію C1173T поліморфного локусу з розвитком венозної тромбоемболії [15]. Проте з'ясувалось, що Т-алель мав протективний ефект щодо розвитку тромбозів. Вчені пояснили, що носії цього алеля мали меншу концентрацію факторів згортання крові, що призводило до зниження ризику розвитку тромбозів.

Щодо ішемічного інсульту, то лише в роботі Zhang et al. проведено дослідження ролі поліморфізму C1173T гена *VKORC1* у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу ішемічного генезу в китайській популяції [1]. Результати продемонстрували, що С-алель, який у даній популяції є мінорним (частота 0,074), виявився фактором ризику розвитку інсульту. Такий ефект був пояснений меншою чутливістю до варфарину (антикоагулянт, дія якого полягає в пригніченні функціонування вітаміну К-епоксид редуктази) у пацієнтів із С/Т та Т/Т генотипами.

До цього часу вивчення асоціації поліморфізмів гена *VKORC1* з різними факторами ризику гострих порушень мозкового кровообігу не проводилось. Нами вперше здійснено аналіз зв'язку однонуклеотидного поліморфізму C1173T з ІАТІ і встановлено, що в українській популяції цей SNP не є асоційованим із даним варіантом ішемічного інсульту, якщо аналіз проводити в осіб з нормальним артеріальним тиском. При цьому є підстави вважати, що артеріальна гіпертензія впливає на зв'язок між ІАТІ та вказаним поліморфним локусом гена *VKORC1*. Встановлення остаточного висновку вимагає збільшення кількості спостережень та проведення досліджень з урахуванням інших факторів ризику атеросклерозу.

#### Висновки

1. В українській популяції поліморфізм C1173T гена *VKORC1* не асоційований із розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту.

2. Існують певні відмінності між особами з нормальним та підвищеним артеріальним тиском щодо зв'язку C1173T поліморфного сайту гена *VKORC1* з ішемічним інсультом. В осіб з артеріальною гіпертензією, що є носіями мінорного Т-алеля, ішемічний атеротромботичний інсульт виникає частіше, ніж у С/С гомозигот.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні ролі різних алельних поліморфізмів гена вітаміну К-епоксид редуктази та  $\gamma$ -глутаміл карбоксилази у виникненні ішемічного атеротромботичного інсульту з урахуванням інших факторів ризику атеросклерозу, зокрема порушень ліпопротеїнового складу плазми крові та змін у системі гемостазу.

#### Література

1. Association between *VKORC1* gene polymorphisms and ischemic cerebrovascular disease in Chinese Han population / H. Zhang, L. Yang, Q. Feng [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 53. – P. 166-170.
2. 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.

3. 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.
4. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke / K. Jood, P. Ladenvall, A. Tjälmlund-Wolf [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2077-2081.
5. Maas M.B. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization / M.B. Maas, J.E. Safdieh // *Neurology.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1-16.
6. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review / Y. Guo, P. Li, Q. Guo [et al.] // *Trop J of Pharm Res.* – 2013. – Vol. 12. – P. 1097-1105.
7. 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.
8. 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.
9. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) affects gene expression and warfarin dose requirement / D. Wang, H. Chen, K.M. Momary [et al.] // *Blood.* 2008. – Vol. 112. – P. 1013-1021.
10. Stafford D.W. The vitamin K cycle / D.W. Stafford // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1873-1878.
11. 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.
12. 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.
13. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam study / M. Teichert, L.E. Visser, R.H. van Schaik [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 771-776.
14. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*): The key protein of the vitamin K cycle / J. Oldenburg, C.G. Bevens, C.R. Müller, M. Watzka // *Antioxid. Redox Signal.* – 2006. – Vol. 8. – P. 347-353.
15. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozaolo, G. Le Gal [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 2020-2024.
16. *VKORC1* haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation / C. Geisen, M. Watzka, K. Sittlinger [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94. – P. 773-779.
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.

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ C1173T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ВИТАМИН К-ЭПОКСИД РЕДУКТАЗЫ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ***Е.И. Дубовик, В.Ю. Гарбузова, А.В. Атаман*

**Резюме.** Представлены результаты определения C1173T (rs9934438) полиморфизма гена витамин К-эпоксид редуктазы (*VKORC1*) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 практически здоровых индивидуумов (контрольная группа). Установлено, что у больных с инсультом соотношение гомозигот по основному аллелю (С/С), гетерозигот (С/Т) и гомозигот по минорному аллелю (Т/Т) составило 37,1 %, 43,5 % и 19,4 % (в контроле – соответственно 47,6 %, 37,9 %, 14,5 %;  $P=0,178$  по  $\chi^2$ -критерию). Анализ в подгруппе с артериальной гипертензией показал, что Т-аллель у больных с ИАТИ встречался достоверно чаще, чем в контроле ( $P=0,041$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что замена цитозина на тимин в первом интроне гена *VKORC1* имеет отношение к увеличению вероятности развития ишемического инсульта у лиц с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** витамин К-эпоксид редуктаза, аллельный полиморфизм, ишемический инсульт, артериальная гипертензия.

**ANALYSIS OF VITAMIN K EPOXIDE REDUCTASE COMPLEX SUBUNIT 1 GENE C1173T POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ATHEROTHROMBOTIC ISCHEMIC STROKE IN PERSONS WITH NORMAL AND HIGH BLOOD PRESSURE***Ye.I. Dubovyk, V.Yu. Harbuzova, A.V. Ataman*

**Abstract.** The results of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) gene C1173T polymorphism determining in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 healthy subjects (control group) have been submitted. The ratio of main homozygotes (C/C), heterozygotes (C/T) and minor homozygotes (T/T) in case cohort was 37,1 %, 43,5 % and 19,4 % (in control – 47,6 %, 37,9 %, 14,5 %,  $P=0,178$  by  $\chi^2$ -test). Analysis in subgroup with arterial hypertension revealed, that T-allele frequency in patients with IAS was higher than in matched control ( $P = 0.041$ ). Obtained data suggested that cytosine to thymine substitution in the first intron of the *VKORC1* gene is related to increasing likelihood of ischemic stroke development in patients with arterial hypertension in Ukrainian population.

**Key words:** vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, allelic polymorphism, ischemic stroke, arterial hypertension.

Sumy State University

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 63-67

Надійшла до редакції 24.08.2016 року