

Цыганенко О.В.<sup>1,2</sup>, Волкова Л.И.<sup>1</sup>, Алашеев А.М.<sup>2</sup>, Партылова Е.А.<sup>2</sup>

## Генетическая предрасположенность к инсульту: роль мутации генов ферментов фолатного цикла

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, 2 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург.

Tsyganenko O.V., Volkova L.I., Alasheev A.M., Partylova. E.A.

### Genetic predisposition to stroke: analysis of gene mutations of folate cycle

#### Резюме

Резюме. Одним из независимых факторов риска развития ишемического инсульта является гипергомоцистеинемия. Она может быть вызвана наследственно обусловлена. В статье проведен сравнительный анализ распространенности мутаций генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ишемическим инсультом и в здоровой популяции. Выявлен более высокий риск развития гипергомоцистеинемии у больных с инсультом при сочетании 2 или 3 полиморфизмов генов. Получена статистически достоверная корреляция между развитием ишемического инсульта и носительством мутаций MTHFR:C677T, гетерозиготный вариант, MTRR:A66G, гетерозиготный и гомозиготный варианты.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, мутации генов ферментов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия

#### Summary

Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors of ischemic stroke. Genetic disorders can cause hyperhomocysteinemia. Genes polymorphism of folate enzymes cycle among post-stroke patents and healthy population are investigated in the article. Identified a higher risk of hyperhomocysteinemia in patients with stroke with a combination of 2 or 3 polymorphisms. Received a statistically significant correlation between the development of ischemic stroke and the presence of mutations MTHFR:C677T, heterozygous variant, MTRR:A66G, heterozygous and homozygous variants.

**Key words:** ischemic stroke, gene mutations of folate cycle, hyperhomocysteinemia

#### Введение

Инсульт – ведущая причина заболеваемости, смертности и инвалидности населения. В России показатель заболеваемости инсультом в среднем составляет 3,28 на 1000 населения, смертность - 0,96 на 1000 [1]. В настоящее время одним из независимых факторов риска развития ишемического инсульта признается гипергомоцистеинемия. Увеличение концентрации гомоцистеина в крови сопровождается снижением продукции эндотелиального релаксирующего фактора и гепариноидов, повышением атерогенных липопротеинов, накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Дополнительное нарушение коагулирующих свойств крови происходит в связи с нарушением активации естественных антикоагулянтов (протенинов С и S) [3]. Гипергомоцистеинемия может быть наследственно обусловлена: мутациями в генах в ферментах фолатного цикла, которые приводят к снижению активности ферментов [2]. Результаты крупных многоцентровых исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между носительством мутаций MTHFR: 677 C→T и MTHFR: 1298 A→C с развитием ишемического инсульта [4-7].

*Цель исследования* – оценить влияние носительства мутаций генов ферментов фолатного цикла на развитие ишемического инсульта у лиц славянской популяции.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проходивших лечение в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ СО «СОКБ№1» в период с января 2013 по март 2015г. Основную группу (1 группу) составили пациенты, перенесшие ишемический инсульт (n=61), в контрольную группу (2 группу) были включены пациенты (n=30) без сердечно-сосудистых заболеваний и другой патологии, к которой может привести гипергомоцистеинемия (осложнения беременности, дефекты развития плода, онкологические заболевания).

Молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла (5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы C677T, A1298C; метионин-синтетазы-редуктазы A66G, B12-зависимой метионин-синтетазы A2756G.), был проведен методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием стандартизован-

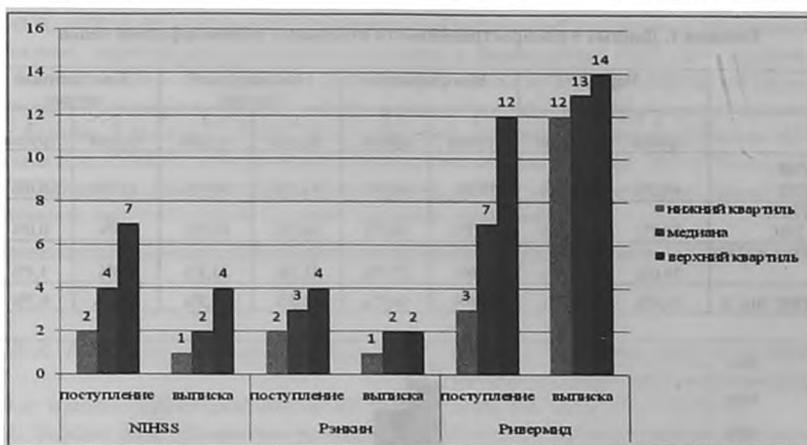


Рис. 2. Распределение случаев возникновения заболевания по дням недели в зависимости от типа инсульта (%)

ных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства НПО «ДНК-технологии».

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Office 2010г., используя общепризнанные специальные методы статистической обработки.

## Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, перенесших ишемический инсульт, составил от 31 до 45 лет, в среднем 38 лет, в контрольной группе - от 25 до 50 лет, в среднем 39,5 лет, т.е. в исследуемых группах преобладали лица молодого возраста.

В обеих группах равное количество мужчин и женщин: в основной 50,8% мужчин и 49,20% женщин, в контрольной 46% мужчин и 54% женщин.

Распределение по патогенетическому подтипу ишемического инсульта в основной группе было следующее: атеротромботический - 22,9%, кардиоэмболический - 13,1%, лакунарный - 26,3%, неясной причины - 37,7%. Преобладание пациентов с криптогенным инсультом обусловлено тем, что чаще на генетическое исследование направлялись пациенты без четко выявленной причины развития ишемического инсульта.

У большинства - 83,6% ишемический инсульт развивался в бассейне средней мозговой артерии, вертебробазилярная локализация инсульта отмечена только в 8,2%, реже верифицирован инсульт в бассейне ЗМА - 6,6% и бассейне ПМА - в 1,6% случаев.

Среди факторов риска наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (72,1%), дислипидемия диагностирована у половины пациентов (50,8%), сахарный диабет зарегистрирован у 9,8 %; кардиальные факторы риска отмечены у 52,5% и характеризовались: сердечной недостаточностью у 18%, нарушением ритма сердца у 11,5%, пороками сердца у 11,5%, постинфарктным кардиосклерозом 6,6%, гипертрофией левого желудочка 4,9%. Весомую долю в структуре факторов риска занимали внешние факторы: табакокурение 45,9%, ожирение 6,6%, злоупотребление алкоголем 1,6%.

При выписке и поступлении состояние пациентов было оценено с помощью шкалы Национального института здоровья (NIHSS), шкалы Рэнкина и индекса мобильности Ривермид (рис.1). В результате проведенного курса стационарного лечения, был выявлен регресс неврологического дефицита с уменьшением показателя NIHSS в 2 раза с 4 до 2 баллов и снижением баллов по шкале Рэнкина, соответственно продемонстрировал положительную динамику показателя мобильности Ривермид с ростом баллов в 2 раза до 13 (при исходном среднем уровне - 7) баллов.

При оценке распространенности полиморфизмов в группах сравнения было выявлено, что у преобладающего большинства пациентов выявлены те или иные полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла, причем количество пациентов с отсутствием полиморфизмов оказалось больше в контрольной группе (4 человека), тогда как в первой только у одного не выявлены мутации (табл.1).

Выявлена статистически достоверная корреляция между развитием инсульта и носительством следующих мутаций: MTHFR:C677T, гетерозиготный вариант ( $p=0,002$ ), MTRR:A66G, гетерозиготный вариант ( $p=0,0002$ ) и MTRR:A66G, гомозиготный вариант ( $p=0,008$ ). Влияния остальных мутаций на развитие ишемического инсульта не отмечено.

В обеих группах чаще встречались не единичные мутации, а их комбинации, но большее количество полиморфизмов в одном генотипе выявлено в основной группе (Рис.2): у половины пациентов (47,5%) выявлено 2 полиморфизма, у трети (29,5%) - 3 полиморфизма.

В ходе генетического исследования проводилась оценка рисков развития гипергомоцистеинемии, риски распределились следующим образом: пациентов с низким и умеренным риском оказалось больше в контрольной группе, а с рисками выше умеренного и высокого - в основной группе (Рис.3), что свидетельствует о значении наследственного анамнеза по мутациям генов ферментов фолатного цикла с нарушением обмена гипергомоцистеинемии в более высоком риске развития ишемического инсульта.

Таблица 1. Данные о распространенности отдельных полиморфизмов генов

|               | Норма    |          | Всего мутаций |          | Гетерозиготный вариант |          | Гомозиготный вариант |          |
|---------------|----------|----------|---------------|----------|------------------------|----------|----------------------|----------|
|               | 1 группа | 2 группа | 1 группа      | 2 группа | 1 группа               | 2 группа | 1 группа             | 2 группа |
| MTHFR: C677T  | 49,2%    | 56,0%    | 50,8%         | 44,0%    | 31,1%                  | 36,7%    | 19,7%                | 6,6%     |
| MTHFR: A1298C | 55,7%    | 40,0%    | 44,3%         | 60,0%    | 34,5%                  | 60,0%    | 9,8%                 | 0,0%     |
| MTR: A2756 G  | 59,0%    | 63,4%    | 41,0%         | 27,0%    | 31,2%                  | 33,3%    | 9,8%                 | 3,4%     |
| MTRR: A66 G   | 16,4%    | 53,3%    | 83,6%         | 46,7%    | 52,5%                  | 13,3%    | 31,1%                | 6,7%     |

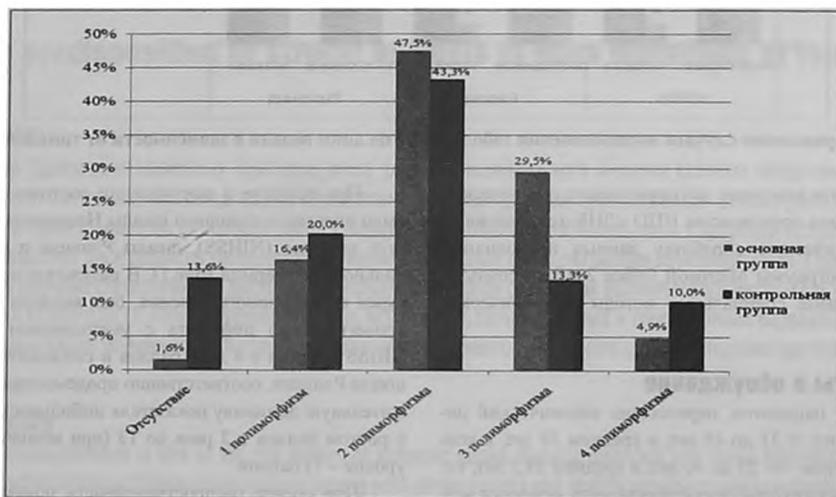


Рисунок 2. Распространенность сочетаний полиморфизмов.

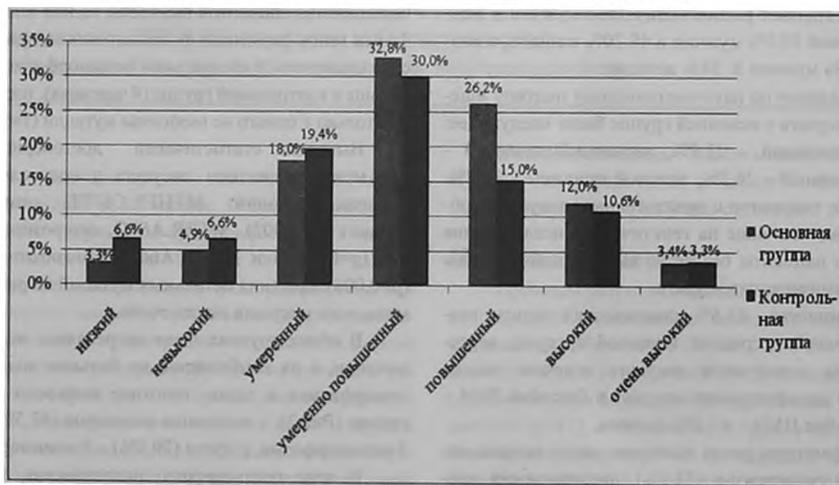


Рисунок 3. Риск развития гипергомоцистемии.

**Выводы**

1. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, являются носителями большого количества мутаций генов ферментов фолатного цикла и имеют более высокий риск развития гипергомоцистемии, чем лица здоровой популяции.

2. Носительство мутаций MTHFR:C677T, гетерозиготный вариант, MTRR:A66G, гетерозиготный и гомозиготный вариант имеют статистически достоверную корреляцию с развитием ишемического инсульта.■

Цыганенко О.В., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Волкова Л.И.- д.м.н., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; Алашеев А.М.- к.м.н., ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Партылова Е.А., ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Цыганенко Ольга Владимировна, 620102, г.Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185, неврологическое отделение, тел. 8-950-652-54-11, e-mail: cyganenko.olga@mail.ru

---

## Литература:

1. Антипенко В. А. Российский медицинский журнал. 2014; 18-21.
2. Парфенов В.А.. Ишемический инсульт, 2012:67-69.
3. Суслина З.А., Варажян Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. 2015:217.
4. Arijit Biswas,Ravi Ranjan et al. Homocystine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians. *Journal of stroke and cerebrovascular disease*, 2009,18:103-110.
5. Cotlariuc Iona, Rainer Malik et al. Effects of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk. *Stroke*. 2014, 35:14-37.
6. Loes C.A. Rутten-Jacobs et al. Association of MTHFR C677T genotype with ischemic stroke in confined to cerebral small vessel disease subtype. *Stroke*. 2016,47:215-253.
7. Mescia J.F., Arnett D.K. et al. Strike Genetic Network study: design and rationale for a genome-wide association study of ischemic stroke subtypes. *Stroke*. 2013,44:2964-2702.