

Цыганенко О.В.^{1,2}, Волкова Л.И.¹, Алашеев А.М.², Партылова Е.А.²

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-

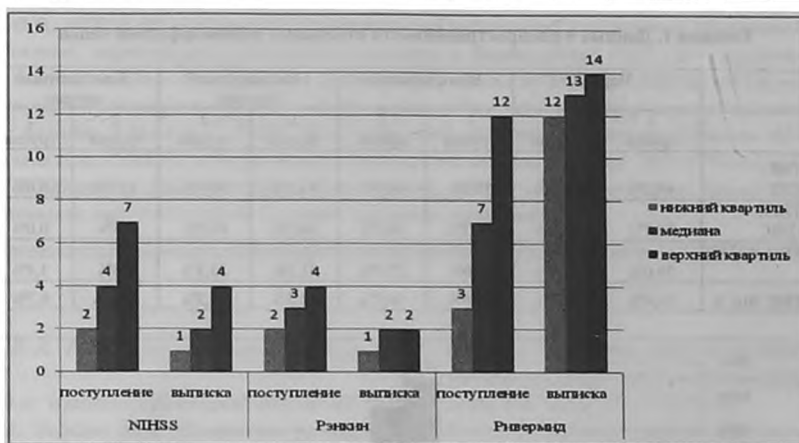


Рис. 2. Распределение случаев возникновения заболевания по дням недели в зависимости от типа инсульта (%)

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%

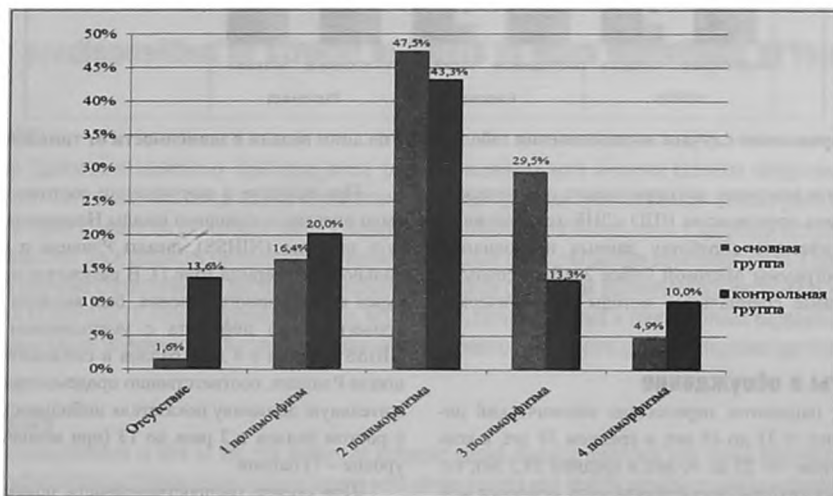


Рисунок 2. Распространенность сочетаний полиморфизмов.

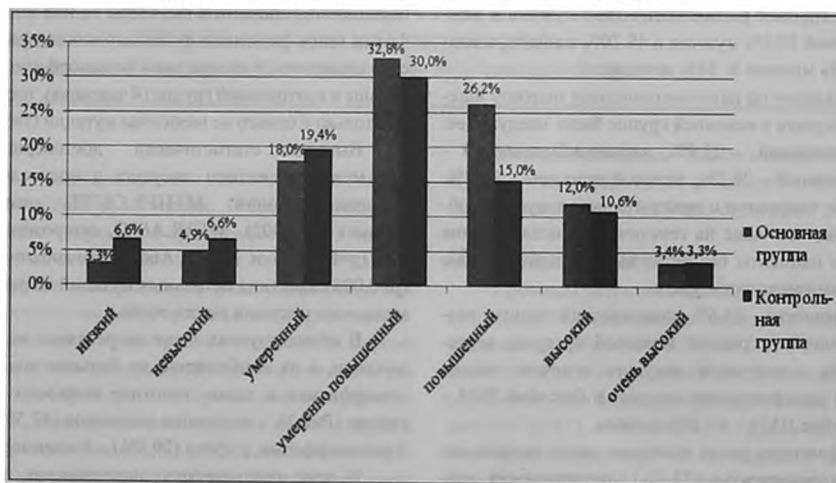


Рисунок 3. Риск развития гипергомоцистемии.

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.