

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T при ишемическом инсульте в молодом возрасте

О. В. Цыганенко, врач-невролог¹

Л. И. Волкова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики²

А. М. Алашеев, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения¹

¹ГАОУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

²ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C 677T in ischemic stroke at young age

O. V. Tsyganenko, L. I. Volkova, A. M. Alashev

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ural State Medical University; Yekaterinburg, Russia

Резюме

Количество лиц с ишемическим инсультом в молодом возрасте в настоящее время увеличивается. Одним из независимых факторов риска признается гипергомоцистеинемия, которая может быть вызвана генетическими нарушениями. Цель исследования: анализ распространенности полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы C 677T, определение уровня гомоцистеина среди лиц с ишемическим инсультом в молодом возрасте и у лиц без инсульта. Материалы и методы. Проанализированы данные 141 пациента молодого возраста с ишемическим инсультом, включая 30 человек с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта, 35 – с кардиоэмболическим, 36 – с лакунарным и 40 – с криптогенным подтипами инсульта. Контрольная группа включала 40 человек молодого возраста, не имевших инсульт в анамнезе. Результаты. Частота полиморфизма MTHFR C 677T (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 1,20–37,45; $p = 0,027$), аллеля T (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,10–4,74; $p = 0,028$) и уровень гомоцистеина ($p = 0,04$) достоверно выше у молодых лиц с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте, MTHFR C 677T, атеротромботический инсульт.

Summary

Number of young people with ischemic stroke increases at the present. One of independent risk factors of stroke is hyperhomocysteinemia, which can be caused by genetic disorders. Objective: to analyze frequency of gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C 677T and level of homocysteine among patients with stroke and people without one. Materials and methods. Data of 141 young patients with ischemic stroke, including 30 people with atherothrombotic stroke, 35 with cardioembolic, 36 with lacunar and 40 ones with cryptogenic stroke were analyzed. The control group included 40 young patients without stroke. Results. The frequency of polymorphism MTHFR C 677T (OR = 6,7; 95% CI: 1,20–37,45; $p = 0,027$), allele T (OR = 2,29; 95% CI: 1,10–4,74; $p = 0,028$) and the level of homocysteine are higher among stroke patients.

Key words: young ischemic stroke, MTHFR C 677T, atherothrombotic stroke.

Введение

За последнее десятилетие в мире среди молодых людей отмечен рост частоты инсульта до 40% [1, 2]. Причина инсульта в 25–50% случаев среди пациентов молодого возраста остается неустановленной [3], что требует совершенствования диагностики патогенеза заболевания. Одним из независимых факторов риска инсульта признается гипергомоцистеинемия [4], которая может быть вызвана наследственно обусловленными причинами. 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза является ключевым ферментом фолатного цикла. Данные о роли полиморфизма 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при ишемическом инсульте противоречивы [5–9], также противоречивы данные о влиянии на определенный подтип инсульта [10–13].

Цель исследования: изучить роль полиморфизма MTHFR C 677T при атеротромботическом инсульте в молодом

возрасте, определить уровень гомоцистеина среди лиц с ишемическим инсультом и в здоровой популяции.

Материалы и методы

Проведено исследование типа «случай – контроль» на базе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». В основную группу включены 141 пациент молодого возраста с ишемическим инсультом, из них 30 человек с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта, 35 – с кардиоэмболическим, 36 – с лакунарным и 40 – с криптогенным подтипами инсульта. В контрольную группу включены 40 человек молодого возраста, не имевших инсульт в анамнезе. Всем пациентам исследовался полиморфизм 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы C 677T (MTHFR C 677T) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В качестве мате-

риала для исследования использовалась периферическая кровь. Уровень гомоцистеина определялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Результаты и обсуждение

Носителями мутации MTHFR C677T в основной группе были 49,65% ($n = 70$), включая 36,88% ($n = 52$) носителей гетерозиготы и 12,77% ($n = 18$) носителей гомозиготы. В контрольной группе носителями полиморфизма MTHFR C677T были 42,5% ($n = 17$), в том числе 37,5% ($n = 15$) – носители гетерозиготы и 5% ($n = 2$) – носители гомозиготы. Среди лиц с ишемическим инсультом частота носительства аллеля T составила 31,2% ($n = 88$), в контрольной группе она была ниже, составив 23,8% ($n = 19$). Достоверных различий по частоте аллелей и генотипов в основной и контрольной группах не получено.

На следующем этапе проведена оценка риска развития различных

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов по локусу C677T гена MTHFR при атеротромботическом инсульте

ОНП	Генотип / аллель	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 40)		ОШ (95% ДИ)	Р
		Количество	Процент	Количество	Процент		
MTHFR C677T	T	25	41,67	19	23,8	2,29 (1,10–4,74)	0,028
	C	35	58,33	61	76,2	0,44 (0,21–0,90)	0,028
	CT+TT*	18	60,00	17	42,5	2,03 (0,78–5,31)	0,227
	T*	11	36,67	15	37,5	1,40 (0,49–4,00)	0,598
	TT*	7	23,33	2	5,0	6,70 (1,20–37,45)	0,027

Примечание: * – в сравнении с «дикиим» типом.

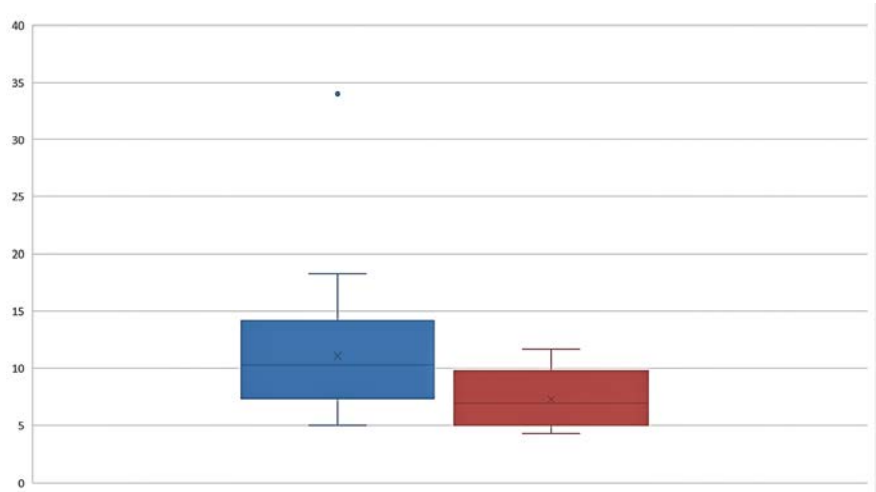


Рисунок. Уровень гомоцистеина в основной и контрольной группах (p = 0,04).

подтипов ишемического инсульта при носительстве мутации MTHFR C677T. Среди лиц с атеротромботическим инсультом частота носительства аллеля Т составила 41,65 % (n = 25), что было достоверно выше, чем в контрольной группе (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,10–4,74; p = 0,028). Количество лиц, являющихся носителями мутации MTHFR C677T, составило 60 % (n = 18), в том числе 36,67 % (n = 11) – носители гетерозиготы и 23,33 % (n = 7) – носители гомозиготы. Получены достоверные различия при носительстве гомозиготной мутации MTHFR C677T (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 1,20–37,45; p = 0,027), см. табл.

Носителями аллеля Т среди лиц с кардиоэмболическим инсультом были 18,57 % (n = 13). Число лиц, имевших полиморфизм MTHFR C677T, составило 34,29 % (n = 12), в том числе 31,43 % (n = 11) – носители гетерозиготы и 2,86 % (n = 1) – носители гомозиготы. Достоверных различий между пациентами с кардиоэмболическим инсультом и контрольной группой не получено.

Среди лиц с лакунарным ишемическим инсультом носителями аллеля Т были 33,3 % (n = 24). Распространенность полиморфизма MTHFR C677T составила 52,8 % (n = 19), из них 38,9 % (n = 14) – гетерозиготный вариант и 13,9 % (n = 5) – гомозиготный вариант. Между пациентами с лакунарным инсультом и контрольной группой не получено достоверных различий.

У лиц с криптогенным инсультом число носителей аллеля Т составило 32,5 % (n = 26). Количество лиц, имевших мутацию MTHFR C677T, составило 53 % (n = 21), включая 40 % (n = 16) носителей гетерозиготы и 12,5 % (n = 5) – гомозиготы. Достоверных различий между лицами с криптогенным инсультом и контрольной группой не получено.

Уровень гомоцистеина был исследован у 40 пациентов, включая 29 (72,5 %) человек из основной и 11 (27,5 %) – из контрольной групп.

Медиана уровня гомоцистеина среди лиц с инсультом была достоверно выше и составила 10,26 (7,46; 13,90) мкмоль/л, в контрольной группе – 6,95 (5,44; 7,89) мкмоль/л (p = 0,04), см. рис.

Выводы

Таким образом, риск развития атеротромботического ишемического инсульта в молодом возрасте увеличивается при носительстве гомозиготной мутации MTHFR C677T и аллеля Т. Лица с ишемическим инсультом в молодом возрасте имеют более высокий уровень гомоцистеина, чем не имевшие инсульт в анамнезе.

Список литературы

1. Béjot Y., Bailly H., Durier J. et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016; 17: 135–138. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
2. Stack C. A., Cole J. W. Ischemic stroke in young adults. *Current Opinion in Cardiology.* 2018; 33 (6): 594–604. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000564.
3. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (9): 790–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
4. Lee R., Frenkel E. P. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003; 17: 85–102.
5. Гафуров Б. Г., Мубарак Ш. Р., Каримов Х. Я. и др. Роль генетических тромбофилических маркеров в патогенезе ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ* [B. G. Gafurov, Mubarakov Sh. R., Karimov X. Ya et al. Role of genetic thrombophilic markers in ischemic stroke pathogenesis. *Messenger of KazNMY.*] 2015; 2: 342–344.
6. He W., Lu M., Li G. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) rs868014 Polymorphism Regulated by miR-1203 Associates with Risk and Short Term Outcome of Ischemic Stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017; 41 (2): 701–710. DOI: 10.1159/000458429.

7. Shi C., Kang X., Wang Y. et al. The coagulation factor V Leiden, MTHFR C677T variant and eNOS4ab polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 396: 7–9. DOI: 10.1016/j.cca.2008.06.009.
8. Zhu X. Y., Hou R. Y., Pan X. D. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese population: a meta-analysis. *The International Journal of Neuroscience.* 2015; 125 (12): 885–94. DOI: 10.3109/00207454.2014.984295.
9. Al-Allawi N. A., Avo A. S., Jubrael J. M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neural India.* 2009; 57 (5): 631–655. DOI: 10.4103/0028-3886.57821.
10. Kawamoto R., Kohara K., Oka Y. et al. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2005; 14 (2): 67–74. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.12.003.
11. Rutten-Jacobs L. C., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Association of MTHFR C677T Genotype With Ischemic Stroke Is Confined to Cerebral Small Vessel Disease Subtype Stroke. 2016; 47 (3): 74–179. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011545.
12. Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Н. Л. Патрушева и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови и у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина.* [L. A. Dobrynina, L. A. Kalashnikova et al. Polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin and coagulation factor V genes in young patients with ischemic stroke. *Clinical medicine.*] 2012; 3: 37–40.
13. Е. А. Калашникова, С. Н. Кокарцева, Т. Ф. Коваленко. Частоты мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Медицинская генетика.* [E. A. Kalashnikova, S. N. Kokartseva, T. F. Kovalenko. Frequency of genes mutations of V factor (FV Leiden), prothrombin (G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase in the russians. *Medical genetic.*] 2012; 7 (49): 27–29.

Для цитирования: Цыганенко О. В., Волкова Л. И., Алашеев А. М. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T при ишемическом инсульте в молодом возрасте. *Медицинский алфавит.* 2020 (11): 46–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-46-47>.

For citation: Tsyganenko O. V., Volkova L. I., Alasheev A. M. Gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C677T in ischemic stroke at young age. *Medical alphabet.* 2020 (11): 46–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-46-47>.