

Роль мутаций в гене *MTHFR* и гипергомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта



К. Б. Манышева



Б. А. Абусуева



З. Р. Умаханова

К. Б. Манышева^{1,2}, Б. А. Абусуева^{1,2}, З. Р. Умаханова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

²Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обзор и анализ научных публикаций, посвященных проблемам возникновения инсульта, его связи с наиболее часто встречающимися мутациями в гене *MTHFR*, их отдельными аллельными вариантами и уровнем гомоцистеина сыворотки крови.

Материалы и методы. Путем анализа зарубежных и отечественных публикаций выявлена взаимосвязь наиболее значимых мутаций в гене *MTHFR* с повышением уровня гомоцистеина сыворотки крови, который является предиктором развития сосудистых катастроф, в том числе острых нарушений кровообращения головного мозга.

Результаты. Инсульт является социально значимым заболеванием. Все факторы риска возникновения острого церебрального инсульта подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам, предрасполагающим к развитию ишемического и геморрагического инсульта, относятся пол, возраст, наследственные факторы, в том числе генетические мутации по целому ряду генов. *MTHFR* является геном, носительство отдельных аллельных вариантов которого способно оказывать влияние на уровень гомоцистеина сыворотки крови, вызывая его повышение, а гипергомоцистеинемия, по данным ряда исследований, является вероятным предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время большое количество исследований свидетельствует в пользу протективной роли снижения повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови с использованием различных лекарственных форм препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В. Авторами статьи предпринята попытка обработать, проанализировать, обобщить и резюмировать данные современных актуальных исследований по рассматриваемой теме.

Выводы. Выявлена связь возникновения как ишемического, так и геморрагического инсульта с наиболее часто встречающимися мутациями в гене *MTHFR*. Гипергомоцистеинемия, как самостоятельная, так и развивающаяся в результате данных мутаций, является независимым фактором риска развития острой церебральной ишемии. Нормализация повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови требуется всем пациентам с целью профилактики инсульта и включает в себя не только употребление продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, но и фармакологическую коррекцию фолатами и витаминами группы В.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, *MTHFR*, генетические мутации, гомоцистеин, фолиевая кислота.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of mutations in *MTHFR* gene and hyperhomocysteinemia in occurrence of ischemic stroke

K. B. Manyшева^{1,2}, B. A. Abusueva^{1,2}, Z. R. Umakhanova^{1,2}

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Dagestan Association (Union) of Neurologists, Neurosurgeons and Rehabilitation Specialists, Makhachkala, Russia

SUMMARY

The objective of the study is review and analyze scientific publications devoted to the problems of stroke, its relationship with the most common mutations in the *MTHFR* gene and their individual allelic variants and serum homocysteine levels.

Materials and methods. Analyzing foreign and domestic publications, the relationship of the strongest mutations in the *MTHFR* gene with an increase in the level of serum homocysteine, which is a predictor of the development of vascular accidents, including acute circulatory disorders of the brain, was revealed.

Results. Stroke is a socially significant disease. All risk factors for acute cerebral stroke are subdivided into modifiable and non-modifiable. To a non-modifiable factor that predisposes to the development of ischemic and hemorrhagic stroke, hereditary factors, including genetic mutations in a number of genes. *MTHFR* is a genome carrying individual allelic variants that can affect the level of homocysteine in blood serum, causing it to increase, and hyperhomocysteinemia, according to a number of studies, is a likely predictor of diseases of the cardiovascular system, including severe cerebrovascular accidents. At the same time, a large number of studies use the services of the protective role of reducing the elevated level of serum homocysteine using various forms of folic acid and B vitamins. The authors of the article attempted to process, analyze and summarize the data of modern research issues on the topic under consideration.

Conclusions. The relationship between the occurrence of ischemic and hemorrhagic stroke and the most common mutations in the *MTHFR* gene has been revealed. Hyperhomocysteinemia, separate and developing as a result of these mutations, is an independent risk factor for the development of acute cerebral ischemia. Normalization of elevated serum homocysteine levels is required for all patients as stroke prevention, and includes not only the use of foods enriched with folic acid, but also pharmacological correction of folates and B vitamins.

KEY WORDS: stroke, *MTHFR*, genetic mutations, homocysteine, folic acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

***MTHFR* и его наиболее часто встречающиеся мутации**

Ген *MTHFR* локализуется на коротком плече хромосомы 1–p36.3 [1]. В нем обнаружено более 40 точечных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов. Из них наиболее значимыми мутациями считаются C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131). Первый вариант представляет собой замещение цитозина на тимин в положении 677 гена *MTHFR* и приводит к превращению аланина в валин в аминокислоте 222. Вариант A1298C заключается в замене аденина на цитозин, что приводит к замещению глутамата на аланин в кодоне 429 в S-аденозилметиониновом регуляторном домене белка *MTHFR* [2].

MTHFR – катализатор восстановления 5,10-МТНФ до 5-МТНФ, который является преобладающей циркулирующей формой фолиевой кислоты и донатором углерода для реметилирования гомоцистеина до метионина. Результаты исследований о роли метилирования ДНК в возникновении ишемического инсульта противоречивы [3, 4, 5]. С одной стороны, *MTHFR* C677T приводит к понижению активности *MTHFR* и, как следствие этого, к повышению уровня гомоцистеина [6, 7, 8]. Но в то же время гипергомоцистеинемия может являться отражением острофазовой реакции [9].

Связь *MTHFR* с гипергомоцистеинемией

Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови и дефицит витаминов B₁, B₁₂ или фолиевой кислоты связаны с повышенным риском цереброваскулярных заболеваний. При проведении исследования с применением пероральной метиониновой нагрузки с использованием L-метионина из расчета 100 мг на 1 кг массы тела было обнаружено, что более высокие уровни гомоцистеина в плазме крови после нагрузки выявляются у пациентов группы исследования по сравнению с контрольной группой, что демонстрирует, что гипергомоцистеинемия после пероральной метиониновой нагрузки (но не натощак) является независимым фактором риска ишемического инсульта после поправки на типичные атеротромботические факторы риска [10]. Повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови после проведения пероральной метиониновой нагрузки связан с гипофибринолитическим состоянием, повышенной антифибринолитической активностью, обусловленной ингибитором фибринолиза, который активируется тромбином, а также эндотелиальной дисфункцией – тремя патологическими состояниями, повышающими риск тромбоза. *MTHFR* подавляет синтез сульфатированного гепарина, тканевого активатора плазминогена и экспрессию тромбомодулина, что может привести к агрегации тромбоцитов и к ишемическому инсульту [11].

Поскольку гипергомоцистеинемия ингибирует экспрессию тромбомодулина и синтез тканевого активатора плазминогена и сульфатированного гепарина, в конечном итоге это приводит к атерогенезу и тромбообразованию за счет секреции провоспалительных цитокинов, агрегации тромбоцитов, стресса эндоплазматического ретикула и окислительного стресса. Исследования демонстрируют,

что гипергомоцистеинемия связана со многими заболеваниями, включая ишемический инсульт, кардиоваскулярную патологию, различные нарушения обмена веществ и т.д. [12].

Гипергомоцистеинемия и низкий уровень витаминов, защищающих от нее, имеют связь с инсультом. В большинстве интервенционных исследований не доказан положительный эффект витаминотерапии, снижающей содержание гомоцистеина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но положительное влияние обнаруживается у пациентов, перенесших инсульт. Эти данные подтверждают, что факторы риска атеротромботических заболеваний по-разному влияют на церебральную и миокардиальную ишемию [13].

Генетические мутации *MTHFR* связаны с гипергомоцистеинемией, которая является маркером для атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и микроангиопатии [14]. Нарушение в цикле обмена фолатов в результате мутаций в гене *MTHFR* вызывает дисфункцию множества факторов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции: нарушение обмена субстратов (L-Arg) и кофакторов (тетрагидробиоптерин – BH₄), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) снижает выработку NO – наиболее точного показателя функции эндотелия. Исследователи клинически подтвердили существование связи между мутациями *MTHFR* и асимметричным диметиларгинином (ADMA), а также активностью *MTHFR* и соотношением L-Arg / ADMA. Мутации *MTHFR* также могут оказывать влияние и на возникновение дефекта межпредсердной перегородки (МПП), что еще больше повышает риск предрасположенности к инсульту.

Отношение L-Arg / ADMA выступает в роли косвенного маркера эндотелиальной дисфункции. Существует связь между выраженностью активности *MTHFR* и степенью эндотелиальной дисфункции. Наиболее высокие уровни гомоцистеина наблюдаются у пациентов с наиболее активными вариантами *MTHFR*, а соотношение L-Arg / ADMA снижается пропорционально тяжести нарушения фолатного цикла: при избытке метилена и дефиците метионина L-Arg может напрямую превращаться в ADMA – мощный эндогенный ингибитор eNOS. Подавление диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) под влиянием гомоцистеина приводит к увеличению уровня ADMA и усугублению эндотелиальной дисфункции. Эти данные подтверждены при проведении теста с пероральной метиониновой нагрузкой. У пациентов с гипергомоцистеинемией отмечены низкие уровни BH₄ и NO с развитием эндотелиальной дисфункции [15, 16].

Гипергомоцистеинемия в эксперименте

В ряде исследований в качестве экспериментальной модели полиморфизма *MTHFR* C677T выступают гетерозиготные мыши *Mthfr* (+/-). Ишемический инсульт у животных с дефицитом *MTHFR* изменяет клеточные ответы в ткани мозга, делая мышей *Mthfr* (+/-) более уязвимыми для повреждения. Животные *Mthfr* (+/-)

имеют повышенный уровень гомоцистеина, а зрелые мышцы *Mthfr* (+/–) более уязвимы к ишемическому повреждению. Более ранние исследования продемонстрировали повышенную уязвимость *in vitro* первичных нейронов *Mthfr* (+/–) и астроцитов [17, 18]. В эксперименте подтверждено, что мышцы *Mthfr* (+/–) имеют более серьезные двигательные нарушения после перенесенного ишемического инсульта. У гетерозиготных мышечей также наблюдался большой объем повреждения сенсомоторной коры [7].

Для оценки реакции клеток на экспериментальное фототромботическое ишемическое повреждение необходимо определить уровень метионаденазолтрансферазы-2A (*MAT2A*) у *Mthfr* (+/–) мышечей в зоне повреждения. *MAT2A* представляет собой каталитическую субъединицу метионаденазолтрансферазы (*MAT*) – фермента для катализа основного биологического донора метильных групп, участвующего в синтезе S-аденозилметионина (*SAM*) в области мозга, подвергшейся ишемическому повреждению.

Этот фермент связан с *MTHFR* путем одноуглеродного метаболизма. В неповрежденном полушарии наблюдается повышенный уровень фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (*HIF-1α*). *HIF-1α* принимает участие в формировании защитного клеточного ответа. Повышенный уровень *HIF-1α* в неповрежденном полушарии, предположительно, играет роль адаптивной реакции на повреждение в другом полушарии. Антиоксидантный ответ усиливается в зоне фототромботического повреждения у мышечей *Mthfr* (+/–) [7].

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и полиморфизм *MTHFR* C677T достоверно связаны с повышенным риском острой церебральной ишемии [12]. *MTHFR* является регуляторным ферментом метаболизма гомоцистеина, и наиболее распространенный полиморфизм *MTHFR* C677T – важный предиктор гипергомоцистеинемии.

Гипергомоцистеинемия в клинической практике

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме на фоне полиморфизма *MTHFR* C677T может быть связан с повышенным риском ишемического инсульта среди населения Сингапура, Малайзии, Туниса, Китая и Польши. В то же время среди жителей Турции, Замбии и Бразилии подобной зависимости не наблюдалось. Однако у жителей одной и той же страны, например Индии или Турции, выявлена различная степень предрасположенности к ишемическому инсульту [19].

Исследования показали, что замена одной пары оснований нуклеотида цитозина на тимин в положении 677 нуклеотидов гена *MTHFR* влияет на термостабильность фермента, вызывая его пониженную активность и, в свою очередь, обеспечивает повышение уровня гомоцистеина, что, особенно при низком уровне фолиевой кислоты, повышает риск инсульта [20].

Метаанализ 72 исследований показал значительную связь между высоким уровнем гомоцистеина в плазме и полиморфизмом гена *MTHFR* с инсультом, ишеми-

ческой болезнью сердца и тромбоэмболией легочной артерии [21]. При этом данные о предрасположенности к ишемическому инсульту при наличии варианта гена *MTHFR* C677T противоречивы [22]. В метаанализе 111 исследований, проведенном J. P. Casas *et al.*, у пациентов, гомозиготных по аллелю Т варианта *MTHFR* C677T, выявлены более высокие концентрации гомоцистеина в плазме, чем у лиц с генотипом СС [23]. Генотип ТТ, связанный с повышением уровня гомоцистеина в плазме, может являться и генетическим фактором риска ишемической болезни сердца [24].

Гипергомоцистеинемия связана с мутациями гена *MTHFR* C677T и A1298C. A. A. D. Gayathri Upeksha Amarakoon *et al.* в итоге проведенного исследования пришли к выводу, что генотип C677T в гомозиготном состоянии дикого типа СС не несет риска независимо от генетического состояния в позиции 1298. При наличии гомозиготного мутантного варианта ТТ носитель подвергается риску инсульта независимо от генотипа в позиции 1298 [25]. Результаты метаисследования G. Chang *et al.* согласуются с метаанализом, который подтвердил, что мутация *MTHFR* C677T является прямым генетическим фактором риска ишемического инсульта, а генотип ТТ – биомаркер для раннего выявления и прогнозирования ишемического инсульта среди пожилых людей [24, 26].

В исследовании, проведенном в Ираке, средний уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом составлял 14,2 мкмоль/л, тогда как средний уровень в группе контроля составлял 9,7 мкмоль/л. Самые высокие уровни гомоцистеина были обнаружены у пациентов с генотипом ТТ, а уровни гомоцистеина были у них значительно выше, чем у пациентов с генотипом СС, в отличие от пациентов с генотипом СТ. Уровень гомоцистеина был значительно выше при носительстве СТ по сравнению с генотипом СС [27]. Различия в среднем содержании гомоцистеина в сыворотке людей с генотипами ТТ и СС составляет 2,7 мкмоль/л [20]. Уровень общего гомоцистеина выше 15 мкмоль/л среди населения Китая составляет 27,5 %, а во французской популяции – 9,6 % у мужчин и 3,2 % у женщин [28].

A. Li *et al.* исследовали взаимосвязь между общим уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ишемическим инсультом. Средний уровень гомоцистеина в плазме у пациентов с ишемическим инсультом был значительно выше, чем у представителей контрольной группы. Более половины пациентов с ишемическим инсультом имели повышенный уровень гомоцистеина, в то время как только у некоторых участников исследования из контрольной группы отмечалась гипергомоцистеинемия. Это исследование подтверждает связь гипергомоцистеинемии с возникновением острых цереброваскулярных ишемических заболеваний [13].

A. M. Pavlovic *et al.* показали, что повышенный уровень общего гомоцистеина сыворотки прямо пропорционален клиническим проявлениям и степени изменений белого вещества у пациентов с явлениями подкоркового поражения мелких сосудов, лакунарными инфарктами

и большим объемом поражения белого вещества у пациентов с симптоматическим атеросклеротическим заболеванием [29]. Другие исследователи обнаружили, что гипергомоцистеинемия сыворотки крови связана с наличием церебральных микрокровоизлияний, а также объемом гиперинтенсивных изменений белого вещества и увеличением периваскулярных пространств у здоровых людей [30].

Этнические особенности гипергомоцистеинемии и мутаций *MTHFR*

У представителей экваториальной расы, в отличие от европеоидов, отмечается наличие обратной связи между уровнем сывороточного фолата и ишемическим инсультом. Сочетание низкого уровня витамина В₁₂ с низким уровнем фолиевой кислоты значительно увеличивает риск церебральной ишемии [28].

Образ жизни и генетический состав влияют на генетическую предрасположенность к ишемическому инсульту. Многие традиционные модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение, связаны с повышенным риском ишемического инсульта [19].

Китайская субэтническая группа хакка предпочитает продукты с высоким содержанием насыщенных жиров и натрия. Их диетические привычки способствуют развитию ряда функциональных расстройств, таких как гипертензия, дислипидемия и гипергомоцистеинемия.

В плазме гомозиготных носителей мутации ТТ содержится более высокий уровень гомоцистеина. Носительство аллеля Т гена *MTHFR* – умеренный фактор риска ишемического инсульта, даже после поправки на традиционные факторы риска. Эти данные свидетельствуют о том, что возможное воздействие мутации *MTHFR* С677Т на ишемический инсульт может носить опосредованный характер в популяции хакка [19]. Кроме того, гипергомоцистеинемия является одним из факторов риска тромбоэмболии, включая ишемический инсульт [31, 32].

Вопрос взаимосвязи между генетическими полиморфизмами, которые могут повлиять на концентрацию гомоцистеина в плазме, включая *MTHFR* С677Т, и риском ишемического инсульта по-прежнему остается спорным [33, 34]. В исследованиях «случай – контроль» отмечается более сильная связь между повышенным уровнем гомоцистеина и возникновением ишемического инсульта по сравнению с проспективными исследованиями [6, 27]. Наиболее значимая ассоциация гипергомоцистеинемии отмечается у носителей аллеля Т (генотипы ТТ и СТ) по сравнению с генотипом СС дикого типа в группе пациентов с ишемическим инсультом [31].

Когда вариант *MTHFR* А1298С присутствует вместе с вариантом *MTHFR* 677Т (то есть у пациента наблюдается двойной мутантный генотип), уровень гомоцистеина значительно повышен по сравнению с уровнем при двойном генотипе дикого типа (23,27 против 11,02 ммоль/л) или с уровнем, когда любая мутация экспрессируется отдельно (23,27 ммоль/л против 18,63 и 15,45 ммоль/л для С677Т и А1298С соответственно). Следовательно,

могут быть дополнительные этиологические факторы, объясняющие повышенный риск ишемического инсульта у носителей варианта А1298С [31].

Возникновение преморбидного фона

Факторы риска атеротромботических заболеваний не оказывают значимого влияния на развитие ишемического инсульта у молодых пациентов по сравнению с людьми старшего возраста. Связь между ними и различными генетическими вариантами отличается по значимости в разных возрастных группах [10, 35, 36]. Возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и гипергомоцистеинемия – статистически значимые факторы риска ишемического инсульта, а пол выступает в роли защитного фактора. Исследования проводились в разных популяциях с этническими, экологическими различиями, поэтому надо учитывать дополнительные факторы, такие как уровень сывороточного фолата – гомоцистеина, витаминов В₆ и В₁₂, которые могут варьироваться, и, как следствие, влияние гомозиготного генотипа *MTHFR* С677Т может сильно различаться.

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития инсульта, атеросклероза в целом и атеросклероза сонных артерий в частности [37, 38]. L. Soriente *et al.* подтвердили, что мутация гена С677Т обуславливает тяжесть инсульта в рамках определенной этнической общности [39]. Концентрация общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у пациентов с мутацией А1298С выше, чем у пациентов без мутации, а уровень ЛПВП у них значительно ниже [40].

Молекулярный механизм, с помощью которого гомоцистеин способствует атеротромбозу, до конца не известен. Само по себе повышение уровня гомоцистеина не является фактором риска атерогенности, а относится к протромботическим факторам. Гипергомоцистеинемия может вносить вклад в процесс тромбообразования, модулируя пролиферацию клеток сосудистых стенок и способствуя протромботической перестройке сосудов [37].

Полиморфизм *MTHFR* С677Т связан с атеросклерозом, регулируя уровень метилирования генома. Например, концентрация гомоцистеина связана с атеросклерозом интра- и экстракраниальной локализации и модифицирована генотипом *MTHFR* С677Т [41].

Мутация *MTHFR* С677Т, предположительно, вносит вклад в патогенез многофакторных заболеваний, таких как диабетическая ангиопатия. Полиморфизм *MTHFR* С677Т оказывает влияние на периферические, церебральные и коронарные артерии [37]. Например, генотип ТТ является значимым фактором риска ишемического инсульта в популяции китайцев с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты с диабетом с генотипом ТТ имеют более высокий уровень гомоцистеина в плазме по сравнению с пациентами с генотипом СС или СТ [42]. Также существует тесная корреляция между мутацией *MTHFR* С677Т и наличием атеросклеротического заболевания при сахарном диабете.

При анализе мутации С677Т, как зависимой переменной, проведенном D. S. Chita *et al.*, повышенные уровни диастолического артериального давления (ДАД),

гликированного гемоглобина и триглицеридов оказались предикторами мутации *MTHFR* C677T как для гомозигот, так и для гетерозигот, как дополнительного фактора, вызывающего развитие кардиоэмболического инсульта в результате неклапанной фибрилляции предсердий. В исследовании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемическим инсультом не было обнаружено значительных различий в возрасте, поле, статусе мутации *MTHFR* C677T, общем уровне гомоцистеина или других биохимических параметрах у пациентов с лакунарным и нелакунарным инсультом [40].

Мутация *MTHFR* A1298C также была проанализирована у пациентов с инсультом и на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. В результате не было обнаружено существенных различий по возрасту, полу и наличию мутации гена *MTHFR* A1298C между группой исследования и контрольной группой, в то же время обнаружена тесная связь между ишемической болезнью сердца и этой мутацией [40].

Мутация *MTHFR* C677T повышает риск инсульта как у гомозиготных, так и у гетерозиготных носителей аллеля T, в том числе для пациентов с СД 2 типа [40, 43].

Ишемический инсульт при мутациях *MTHFR*

В исследовании D.S. Chita *et al.*, где изучались наиболее распространенные факторы риска инсульта, было обнаружено, что уровень общего гомоцистеина связан с генотипом *MTHFR* C677T; однако не было обнаружено значительной ассоциации с вариантом *MTHFR* A1298C [40]. У пациентов с мутацией *MTHFR* A1298C тяжесть инсульта была значительно серьезнее, с более высокими показателями по шкалам NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина. Пациенты с мутацией A1298C в большинстве случаев имели предшествующие лакунарные очаги, а также повторный инсульт.

Выявление связи между тяжестью инсульта (высокие баллы по NIHSS) и нарушением генетической активности *MTHFR* C677T показало, что этот факт не зависит от конкретного генетического варианта гена *MTHFR*. У пациентов с мутацией C677T чаще имели место тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания со значительно повышенными степенями артериальной гипертензии и стадиями сердечной недостаточности. Баллы по шкале NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина значительно ниже у пациентов без мутаций *MTHFR*. Пациенты с обоими генетическими вариантами *MTHFR* имели высокие значения гликированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов по сравнению с пациентами с единственной мутацией и без мутации в гене *MTHFR* [40].

Таким образом, роль мутаций в гене *MTHFR* в возникновении инсульта неоднозначна и значительно варьируется в зависимости от этнической принадлежности пациента. Гипергомоцистеинемия, как самостоятельная, так и развивающаяся в результате данных мутаций, является независимым фактором риска развития церебральной

ишемии. Она создает неблагоприятный преморбидный фон для возникновения гиперкоагуляции, дислипидемии, гипергликемии, которые в целом являются составляющими различных патогенетических вариантов ишемического инсульта. Нормализация повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови требуется всем пациентам с целью как первичной, так и вторичной профилактики инсульта, а определение уровня гомоцистеина должно стать рутинным анализом в процессе диспансеризации населения.

Список литературы/ References

- Goyette P, Sumner J, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*. 1994; 7: 195–200. DOI: 10.1038/ng0694–195.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. Медицинский совет. 2017; 10: 12–17. DOI: 10.21518/2079–701X-2017–10–12–17.
- Pizova N. V., Pizov N. A. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Medical Council (Medicinskiy sovet)*. 2017; 10: 12–17. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079–701X-2017–10–12–17.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in Methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*. 1995; 10: 111–113. DOI: 10.1038/ng0595–111.
- Dudman N. P. An alternative view of homocysteine. *Lancet*. 1999; 354: 2072–2074. DOI: 10.1016/S0140–6736(99)03383–8.
- Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giral-Steinhauer E, et al. Global DNA methylation of ischemic stroke subtypes. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e96543. DOI: 10.1371/journal.pone.0096543.
- Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology*. 2010; 21 (6): 819–28. DOI: 10.1097/ede.0b013e3181f20457.
- Xu S, Shi Q, Li B, et al. High *MTHFR* promoter methylation levels in men confer protection against ischemic stroke. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2020; 20 (4): 477–486. DOI: 10.17305/bjbm.2020.4636.
- Kang SS, Wong PWK, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Human Genetics*. 1991; 48 (3): 536–545.
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы экспериментальной и клинической неврологии. 2016; 10 (1): 65–74.
- Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P., et al. The role of genetic factors in the formation of an individual predisposition to ischemic stroke. *Annals of Experimental and Clinical Neurology (Annaly eksperimentalnoy i klinicheskoy nevrologii)*. 2016; 10 (1): 65–74. (In Russ.)
- Isordia-Salas I, Barinagarrementeria-Aldatz F, Leanos-Miranda A, et al. The C677T Polymorphism of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Is Associated with Idiopathic Ischemic Stroke in the Young Mexican-Mestizo Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2010; 29 (5): 454–459. DOI: 10.1159/000289349.
- Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochimica et biophysica acta*. 2016; 1862: 1008–1017. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.11.015.
- Yuan H, Fu M, Yang X, et al. Single nucleotide polymorphism of *MTHFR* rs1801133 associated with elevated Hcy levels affects susceptibility to cerebral small vessel disease. *Peer J physical chemistry*. 2020; 8: e8627. DOI: 10.7717/peerj.8627.
- Li A, Shi Y, Xu L, et al. A possible synergistic effect of *MTHFR* C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. *Medicine*. 2017; 96 (51): e9300. DOI: 10.1097/md.0000000000009300.
- Feng C, Bai X, Xu Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013; 10: 408–412. DOI: 10.7150/ijms.5272.
- Sgarra L, Bortone AS, Potenza MA, et al. Endothelial dysfunction may link interatrial septal abnormalities and *MTHFR*-inherited defects to cryptogenic stroke predisposition. *Biomolecules*. 2020; 10 (6): 861. DOI: 10.3390/biom10060861.
- Wei L, Sutherland H, Au A, et al. A potential epigenetic marker mediating serum folate and Vitamin B12 levels contributes to the risk of ischemic stroke. *Bio Med Research International*. 2015. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/167976.pdf>. DOI: 10.1155/2015/167976.
- Coşar A, Ipcioğlu O, Özcan O, Gültepe M. Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014; 44 (1): 1–9. DOI: 10.3906/sag-1211–39.
- Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: A nationwide study. *Journal of the neurological sciences*. 2010; 298 (1–2): 153–157. DOI: 10.1016/j.jns.2010.07.013.

19. Hou J, Zeng X, Xie Y, et al. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and risk of ischemic stroke in a southern Chinese Hakka population. *Medicine*. 2018; 97 (51): e13645. DOI: 10.1097/md.00000000000013645.
20. Kumar A, Kumar P, Prasad M, et al. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurological Research*. 2015; 37 (7): 568–577. DOI: 10.1179/1743132815y.0000000008.
21. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003; 23: 371–373. DOI: 10.1161/01.ATV.0000063607.56590.7F.
22. Zhu XY, Hou RY, Pan XD, et al. 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): 885–894. DOI: 10.3109/00207454.2014.984295.
23. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 224–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17742-3.
24. Chang, G., Kuai, Z., Wang, J., et al. The association of MTHFR C677T variant with increased risk of ischemic stroke in the elderly population: a meta-analysis of observational studies. *BMC Geriatrics*. 2019; 19 (1): 224–232. DOI:10.1186/s12877-019-1304-y.
25. Gayathri Upeksha Amarakoon AAD, Fernandopulle N. Detection of C677T & A1298C mutations within the MTHFR gene by PCR and RFLP assays and assessment of risk factor of Hyperhomocysteinemia. *World Scientific News*. 2016; 53 (3): 253–274. Available from: <http://www.worldscientificnews.com/wp-content/uploads/2016/01/WSN-533-2016-253-274.pdf>
26. Yu HH, Zhang WL, Shi JP. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and susceptibility of ischemic stroke: a meta-analysis. 2011; 91 (29): 2060–2064. (In Chinese). Available from: <http://rs.yigle.com/CN/112137201129/123258.htm>
27. Al-Allawi NA, Avo AS, Jubrael JM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurology India [serial online]* 2009 [cited 2020 Oct 29]; 57: 631–635. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2009/57/5/631/57821>. DOI: 10.4103/0028-3886.57821.
28. Qin X, Spence JD, Li J, et al. Interaction of serum vitamin B₁₂ and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2020; 94 (11): e1126–e1136. DOI: 10.1212/wnl.00000000000008932.
29. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Obrenovic R, et al. Increased total homocysteine level is associated with clinical status and severity of white matter changes in symptomatic patients with subcortical small vessel disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011; 113 (9): 711–715. DOI 10.1016/j.clineuro.2011.07.004.
30. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population. *Neurology*. 2019; 92 (4): e317–e325. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006816.
31. Fekih-Mrisa N, Mrad M, Klai S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013; 22 (4): 465–469. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011.
32. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Тромбофилия и инсульт. *Практическая медицина*. 2016; 4 (96): 133–136. Fazliakhmetova AG, Bogdanov EI. Thrombophilia and stroke. *Practical Medicine (Practicheskaya medicina)*. 2016; 4 (96): 133–136. (In Russ.).
33. Akar N, Akar E, Ozel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research*. 2001; 102: 15–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(01)00226-2.
34. Zheng YZ, Tong J, Do XP, et al. Prevalence of methylene tetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *The British Journal of Haematology*. 2000; 109: 870–874. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02112.x.
35. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Сизикова О.Н., Паламова Р.Ц. Первичные тромбофилии у больных ишемическим инсультом в республике Бурятия. *Забайкальский медицинский вестник*. 2010; 1: 45–51. Strambovskaya NN, Vitkovskiy YuA, Sizikova ON, Palamova RC. Primary thrombophilia in patients with ischemic stroke in the Republic of Buryatia. *Transbaikalian Medical Bulletin (Zabaykalskiy medicinskiy vestnik)*. 2010; 1: 45–51. (In Russ.).
36. Катаев П.В., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Сичинава Д.К. Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых. *Инновационная медицина Кубани*. 2018; 3 (11): 11–15. Kataev PV, Timchenko LV, Zhadan ON, Sichinava DK. Hereditary thrombophilia and ischemic stroke in young people. *Innovative Medicine of the Kuban (Innovacionnaya medicina Kubani)*. 2018; 3 (11): 11–15. (In Russ.).
37. Sun, J.-Z., Xu, Y., Lu, H., & Zhu, Y. Polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene association with homocysteine and ischemic stroke in type 2 diabetes. *Neurology India*. 2009; 57 (5): 589. DOI:10.4103/0028-3886.57808.
38. Никитина В.В. Неврологические расстройства у пациентов с нарушениями метаболизма витаминов и микроэлементов. *European Journal of Technical and Natural Sciences*. 2017; 2: 34–36. DOI: 10.20534/ELBS-17-2-7-9. Nikitina VV. Neurological disorders in patients with metabolic disorders of vitamins and trace elements. *European Journal of Technical and Natural Sciences*. 2017; 2: 34–36. DOI: 10.20534/ELBS-17-2-7-9.
39. Soriente L, Coppola A, Madonna P, et al. Homozygous C677T mutation of the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in Italian patients with a history of early-onset ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29: 869–871.
40. Chita DS, Tudor A, Christodorescu R, et al. MTHFR gene polymorphisms prevalence and cardiovascular risk factors involved in cardioembolic stroke type and severity. *Brain Sciences*. 2020; 10 (8): 476. DOI: 10.3390/brainsci10080476.
41. Liu M, Gutierrez J. Genetic Risk Factors of Intracranial Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22 (4): 13. DOI: 10.1007/s11883-020-0831-5.
42. Лукьянчикова А.В., Бельская Г.Н., Хайрутдинова Д.Ф. и др. мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта. *Неврологический журнал*. 2014; 4: 44–49. Lukiyanichikova LV, Belskaya GN, Khairutdinova DF, et al. Multigenic thrombophilia as a risk factor of recurrent stroke. *Neurological journal (Nevrologicheskiy zhurnal)*. 2014; 4: 44–49. (In Russ.).
43. Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н., и др. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 4 (1): 33–38. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-1-33-38. Karpenko MA, Shatskaya EG, Solntsev VN, et al. Acute cerebrovascular events in patients with arterial hypertension: molecular genetic aspects. *Rational pharmacotherapy in cardiology (Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii)*. 2008; 4 (1): 33–38. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-1-33-38.

Статья поступила / Received 28.07.21
Получена после рецензирования / Revised 01.12.21
Принята к публикации / Accepted 03.12.21

Сведения об авторах

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии¹; член ассоциации².
ORCID: 0000-0002-1946-0424

Абусева Бурлият Абусевна, зав. кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии¹; член ассоциации².
ORCID: 0000-0001-6039-602

Умаханова Зоя Рашидовна, зав. кафедрой неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹; председатель ассоциации². ORCID: 0000-0001-7084-0572

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

²Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

Автор для переписки: Манышева Ксения Борисовна.
E-mail: manyshvabk@gmail.com

About authors

Manysheva Ksenia B., assistant at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery¹; member of Association². ORCID: 0000-0002-1946-0424

Abusueva Burliyat A., head of Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery¹; member of Association². ORCID: 0000-0001-6039-602

Umakhanova Zoya R., head of Dept of Neurology of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹; chairman of Association². ORCID: 0000-0001-7084-0572

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Dagestan Association (Union) of Neurologists, Neurosurgeons and Rehabilitation Specialists, Makhachkala, Russia

Corresponding author: Manysheva Ksenia B. E-mail: manyshvabk@gmail.com

Для цитирования: Манышева К.Б., Абусева Б.А., Умаханова З.Р. Роль мутаций в гене MTHFR и гипергомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-41-46>

For citation: Manysheva K.B., Abusueva B.A., Umakhanova Z.R. Role of mutations in MTHFR gene and hyperhomocysteinemia in occurrence of ischemic stroke. *Medical alphabet*. 2021; (36):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-41-46>

