

Гипергомоцистеинемия и C677T полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет

Е.И.Кимельфельд^{✉1}, Е.А.Кольцова¹, Е.А.Петрова¹, Т.В.Тупицына², П.А.Сломинский², С.А.Лимборская²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБУ Институт молекулярной генетики РАН. 123182, Россия, Москва, пл. Академика И.В.Курчатова, д. 2

Проведена оценка уровня гомоцистеина при разных патогенетических вариантах ишемического инсульта (ИИ), а также влияния C677T полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ у пациентов славянской популяции в возрасте до 50 лет. Обследованы 90 больных молодого возраста (71 мужчина, 19 женщин, средний возраст – 42,3±6,7 года) с атеротромботическим, лакунарным и ИИ неустановленной этиологии в сроки от 1–3 до 21 дня после развития ИИ. Всем больным проводились магнитно-резонансная/компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, исследование антител к фосфолипидам, коагулограммы и агрегации тромбоцитов, гомоцистеина, клиническое и биохимическое исследование крови, ревматические пробы, определение C677T полиморфизма гена MTHFR. Выявлено, что у пациентов с атеротромботическим инсультом в возрасте до 50 лет статистически достоверно увеличен уровень гомоцистеина по сравнению с другими патогенетическими вариантами ($p < 0,001$, ANOVA). Не установлено статистически достоверных различий среднего уровня гомоцистеина при разных генотипах по C677T полиморфному локусу гена MTHFR, однако выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с T/T-генотипом ($p = 0,099$). Анализ полиморфного локуса C677T гена MTHFR показал, что данный полиморфизм не влияет как на риск развития ИИ в целом ($p > 0,05$), так и отдельных его патогенетических вариантов у пациентов в возрасте до 50 лет.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, C677T полиморфизм гена MTHFR.

[✉]ekovita@mail.ru

Для цитирования: Кимельфельд Е.И., Кольцова Е.А., Петрова Е.А. и др. Гипергомоцистеинемия и C677T полиморфизм гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 50 лет. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 13–17.

Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism in patients with ischemic stroke at the age of 50 years

E.I.Kimelfeld^{✉1}, E.A.Koltsova¹, E.A.Petrova¹, T.V.Tupitsyna², P.A.Slominskiy², S.A.Limborskaya²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²123182, Russian Federation, Moscow, pl. Akademika I.V.Kurchatova, d. 2

Evaluation of homocysteine levels with different pathogenetic variants of ischemic stroke (IS), as well as the influence of the C677T polymorphism in the MTHFR gene on the risk of ischemic stroke in patients Slavic population under the age of 50 years. A total of 90 young patients (71 men, 19 women, mean age – 42.3±6.7 years) with atherothrombotic, lacunar and AI unknown etiology in terms from 1–3 up to 21 days after the development of AI. All patients underwent magnetic resonance/computer tomography of the brain, duplex scanning of brachiocephalic arteries, echocardiography, the study of antibodies to phospholipids, coagulation and platelet aggregation, homocysteine, clinical and biochemical blood, rheumatic tests, determination of the C677T polymorphism of the MTHFR gene. It was revealed that in patients with atherothrombotic stroke before the age of 50 years was significantly increased levels of homocysteine compared to other pathogenetic variants ($p < 0.001$, ANOVA). Not a statistically significant difference between the average level of homocysteine in different genotypes of polymorphic loci for C677T MTHFR gene, however, revealed a weak trend in the higher level of homocysteine in patients with T/T-genotype ($p = 0.099$). Analysis of polymorphic locus C677T MTHFR gene showed that this polymorphism does not affect both the risk of ischemic stroke in general ($p > 0.05$), as well as some of its pathogenetic variants in patients under the age of 50 years.

Key words: ischemic stroke, young age, the C677T polymorphism of the MTHFR gene.

[✉]ekovita@mail.ru

For citation: Kimelfeld E.I., Koltsova E.A., Petrova E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism in patients with ischemic stroke at the age of 50 years. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 13–17.

Ишемический инсульт (ИИ) у пациентов молодого возраста представляет собой сложную диагностическую задачу. У молодых больных спектр причин инсульта включает антифосфолипидный синдром, васкулиты, артериальную диссекцию, тромбофилические состояния и др. Однако в настоящее время отмечается тенденция к «омоложению» инсульта и выявлению у них таких характерных для пожилого возраста причин, как атеросклероз, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

В настоящее время как один из независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается гипергомоцистеинемия [1–3]. Гомоцистеин образуется в результате метаболизма метионина путем реакции реметилирования и транссульфурирования, при участии таких кофакторов, как фолиевая кислота, витамины B₆ и B₁₂. При нарушении этих процессов концентрация гомоцистеина в крови увеличивается [4, 5]. Гипергомоцистеинемия оказывает двойное действие: во-первых, приводит к повреждению эндотелия и развитию раннего атерогенеза [5, 6], во-вторых, повышает прокоагуляционный потенциал, который увеличивает риск развития венозных и артериальных тромбозов [7, 8].

Среди причин повышения уровня гомоцистеина в крови выделяют наследственные и приобретенные. К приобретенным причинам относят прежде всего особенности питания (недостаточное потребление витаминов B₁₂ и B₆, фолиевой кислоты), заболевания почек и почечную недостаточность, курение, гипотиреоз [9, 10].

Среди наследственных причин гипергомоцистеинемии можно выделить аутосомно-рецессивное заболевание, в результате которого развивается недостаточность фермента цистатионин-β-синтазы. Дефект фермента нарушает превращение гомоцистеина в цистатионин, что приводит к резкому повышению гомоцистеина в крови – выше 100 мкмоль/л. Распространенность данной патологии в популяции составляет 1 случай на 335 тыс. населения. Примерно 50% пациентов к 30 годам переносят хотя бы один тромбоэмболический эпизод [11].

Одним из основных генов обмена метионина является ген, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). В гене MTHFR идентифицировано большое количество полиморфных локусов с однонуклеотидными заменами, расположенных в разных участках гена [12]. В 1995 г. P.Frosst и соавт. обнаружили полиморфизм в 4-м экзоне гена (замена нуклеотидов цитозина на тимин

в 677 положении – С677Т), который приводит к замене аминокислот аланина на валин в 222-м положении белковой молекулы (A222V) [13]. Этот локус соответствует домене, связывающему фолиевую кислоту. Замена С на Т приводит к снижению активности фермента до 30% от нормы у гетерозигот и до 50% от нормы – у гомозигот по редкому Т-аллелю.

Если большинство исследований подтверждает влияние гипергомоцистеинемии на риск развития инсульта [1–3, 14], то результаты исследований в отношении С677Т-полиморфизма гена MTHFR остаются противоречивыми. Так, A.Rezzini и соавт. пришли к выводу, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и Т/Т-генотип по С677Т-полиморфизму гена MTHFR могут быть факторами риска развития инсульта в результате диссекции цервикальной артерии, но не влияют на риск развития атеротромботического ИИ [15]. В исследовании R.Kawamoto и соавт. [16] выявлена ассоциация Т-аллеля с риском развития атеротромботического ИИ в японской популяции (относительный риск – ОР 3,87, доверительный интервал – ДИ 1,27–11,8). Однако S.Marie и соавт. в аналогичной работе [17] подобной ассоциации не выявили. Метаанализ, проведенный P.Kelly и соавт. [18], показал, что гипергомоцистеинемия является фактором повышенного риска развития ИИ (ОР 1,79, ДИ 1,61–2,0; $p < 0,001$). Однако при анализе влияния С677Т полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ достоверной ассоциации получено не было (ОР 1,23, ДИ 0,96–1,58; $p = 0,1$).

В НЦ неврологии РАМН в 2006 г. проведено исследование 65 пациентов (в возрасте от 14 до 45 лет) с «криптогенным» ИИ, группа контроля составила 150 человек. Выявлены достоверные различия по распределению генотипов С677Т полиморфизма гена MTHFR ($\chi^2 = 29,75$, $p < 0,001$) между больными и здоровыми лицами контрольной группы [19].

Таким образом, в настоящее время роль нарушения обмена гомоцистеина в развитии ИИ, особенно в молодом возрасте, не вызывает сомнений. У многих работ были найдены ассоциации С677Т полиморфизма гена MTHFR с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако результаты представленных исследований не являются однозначными, что может быть связано с различиями исследуемых популяций и оценкой разных сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня гомоцистеина при разных патогенетических вариантах ИИ, а также влияния С677Т полиморфизма гена MTHFR на риск развития ИИ у пациентов славянской популяции в возрасте до 50 лет.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 90 пациентов (19 женщин, 71 мужчина) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $42,3 \pm 6,7$ года) с ИИ, проходивших лечение в неврологических клиниках РНИМУ им Н.И.Пирогова (ГКБ №31, ГКБ №20 г. Москвы) за период 2007–2009 гг.

В исследование были включены пациенты с атеротромботическим, лакунарным и криптогенным ИИ или транзиторными ишемическими атаками, относящиеся к русскому этносу, после подписания ими или их ближайшими родственниками информированного согласия. Из исследования исключались лица неславянского происхождения, а также пациенты с геморрагическим, кардиоэмболическим инсультом и инсультом другой известной этиологии.

Контрольную группу составили 90 здоровых добровольцев, этнически русских, молодого возраста (45 мужчин, 45 женщин, средний возраст $26,2 \pm 3,9$ года) после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

Ишемический характер инсульта подтверждался результатами нейровизуализации.

Патогенетический вариант ИИ устанавливался согласно критериям TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [20] на основании тщательно собранного анамнеза развития заболевания, исследования соматического и неврологического статусов, данных клинико-инструментальных методов исследования.

У всех пациентов проводился анализ семейного и индивидуального анамнеза с уточнением всех возможных факторов риска.

При поступлении на 1–2-е сутки заболевания исследовали биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности с целью выявления дислипидемии; проводили определение глюкозы крови; развернутую коагулограмму и агрегатограмму для оценки состояния реологических свойств крови; дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания головного мозга для выявления патологии экстра- и интракраниальных артерий. В плановом порядке проводили оральный глюкозотолерантный тест для выявления сахарного диабета или нарушения толерантности к углеводам; обследование на антифосфолипидный синдром, наличие системных заболеваний; трансторакальную эхокардиографию, по показаниям, для исключения парадоксальной эмболии – трансэзофагеальную эхокардиографию.

Уровень гомоцистеина исследовали методом иммуноферментного анализа на анализаторе AxSYM («Эббот»). Генетический анализ был проведен на базе отдела молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН. Для проведения анализа использовали препараты ДНК, полученные из 3 мл венозной крови. Выделение геномной ДНК проводили с использованием набора AxyPrep™ Blood Genomic DNA Midiprep Kit («Axygen», США) согласно рекомендациям производителя.

Полиморфные аллели гена MTHFR исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. ПЦР проводили на амплификаторе StepOnePlus фирмы «Applied Biosystems». Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала 2,5 мкл 10×ПЦР-буфера («Синтол», Россия); 2,5 мкл 25 мМ MgCl₂; 2,5 мкл 2,5 мМ раствора dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 10 пМ каждого праймера (5'-CAGGGAGCTTTGAGGCTGACCT-3', 5'-GCGGAAGAATGTGTTCAGCCTCA-3'); 4 пМ каждого зонда (ROX-TCTGCGGGAGCCGATTTTCATCATCACG-TQ1, FAM-TCTGCGGGAGTCGATTTTCATCATCACG-TQ1); 1,25 ед. HotTaq-полимеразы («Синтол», Россия); 0,1–0,2 мкг геномной ДНК и деионизированной воды до 25 мкл.

Амплификацию проводили по следующей программе: 50°C – 3 мин; 95°C – 10 мин, далее 40 циклов в режиме: 95°C – 15 с, 70°C – 50 с, 72°C – 30 с; 25°C – 2 мин.

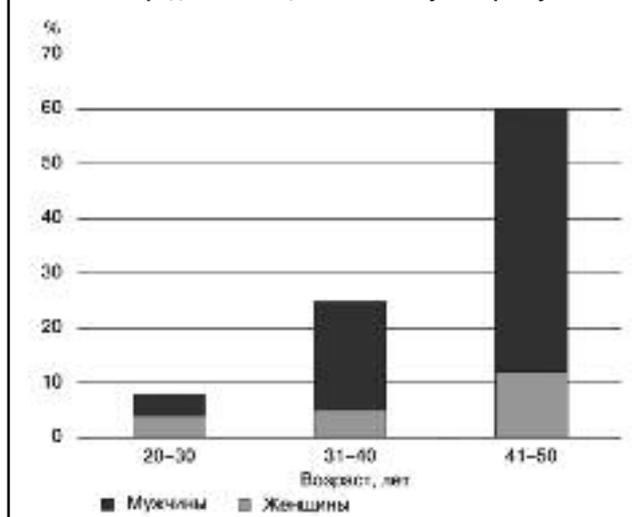
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics version 19, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft) и программы GraphPad InStat3 (<http://www.graphpad.com/>), с помощью которой определяли величину критерия χ^2 и показателя ОР. Достоверными считали значения $p < 0,05$. Для сравнительного анализа среднего уровня гомоцистеина у пациентов с разными патогенетическими вариантами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группу исследования составили 90 больных (71 мужчина, 19 женщин), средний возраст – $42,3 \pm 6,7$ года. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рис. 1.

В контрольную группу включены 90 здоровых добровольцев (45 женщин, 45 мужчин), не имевших кардиальной, акушерской патологии, тромбоэмболических эпизо-

Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.



дов в анамнезе. Средний возраст добровольцев составил $26,9 \pm 3,9$ года.

ИИ имел место у 88 пациентов, у 2 больных отмечалась транзиторная ишемическая атака.

У 30 (33,3%) пациентов диагностирован атеротромботический вариант инсульта, причем сочетание с гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы (МАГ) было выявлено у 10 больных, остальные пациенты имели стенозы в пределах 40–70%. Особенностью стенозирующего атеросклероза у этих больных было наличие осложненных атеросклеротических бляшек на ипсилатеральной стороне.

У 27 (30,0%) пациентов диагностирован лакунарный патогенетический вариант инсульта. Все больные этой группы страдали артериальной гипертензией, которая сочеталась с сахарным диабетом типа 2 или нарушением толерантности к углеводам.

У 33 (36,7%) пациентов патогенетический вариант ИИ определить не удалось. У этих больных были исключены все возможные причины развития сосудистого события, в связи с чем их включили в группу криптогенного инсульта. Среди этих пациентов – 2 человека с транзиторной ишемической атакой.

При анализе основных модифицируемых факторов риска были установлены:

- Артериальная гипертензия – у 68 (75,5%) больных, причем более чем у 1/2 из них заболевание длилось не менее 5 лет, адекватной антигипертензивной терапии пациенты не принимали.
- Курение – у 66 (73,3%) пациентов, стаж курения на момент исследования составил более 10 лет.
- Злоупотребление алкоголем – у 31 (34,4%) человека.
- Нарушение углеводного обмена – у 38 (42,2%) больных, из них у 15 – сахарный диабет типа 2 и у 23 – нарушение толерантности к углеводам.
- Повышенная масса тела – у 30 (33,3%) пациентов, преимущественно за счет абдоминального ожирения.
- Дислипидемия – у 60 (66,7%) больных, из них у 37 (41,1%) – гиперхолестеринемия, причем на момент возникновения инсульта только один пациент с целью коррекции нарушений обмена липидов принимал статины.
- Сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (или нарушением толерантности к углеводам), дислипидемией (метаболический синдром) – у 28 (31,1%) пациентов. Самое раннее развитие метаболического синдрома выявлено у одной пациентки в возрасте 25 лет.
- Тромбозы вен нижних конечностей – у 17 (18,9%) больных.

- Повторные артериальные тромбозы – у 2 (2,2%).
- Инфаркт миокарда – у 3 (3,3%) пациентов.

Ультразвуковое исследование МАГ проводилось всем пациентам. Атеросклеротические изменения церебральных сосудов выявлены у 70 (77,8%) пациентов; стенозирующий атеросклеротический процесс – у 51 (56,7%); стенозы малых градаций (до 50%) – у 30 (33,3%), средних (50–69%) – у 11 (12,2%), больших (70–99%) – у 10 (11,1%) пациентов.

Тромбоз МАГ обнаружен у 20 (22,2%) пациентов, у 7 из них выявлен окклюзирующий тромбоз, у 18 больных – сочетание тромбоза и атеросклероза. Среди этих пациентов у 14 диагностирован атеротромботический вариант ИИ. У 6 человек причина тромбоза брахиоцефальных артерий осталась неизвестной.

У 32 (35,5%) больных выявлены сосудистые аномалии (гипоплазия позвоночной артерии, передняя трифуркация, задняя трифуркация, деформации сонных артерий, гипертоническая макроангиопатия).

Семейный анамнез изучен у 89 пациентов. Выяснили наличие у родственников сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) и цереброваскулярных заболеваний (ИИ).

Наследственная отягощенность по инсульту выявлена у 48 (53,3%) больных, причем у 20 – по отцовской линии, у 25 – по материнской и по обоим родительским линиям – у 3 пациентов. Наследственная отягощенность по инфаркту миокарда установлена у 41 (45,5%) больного (у 19 – по материнской, у 21 – по отцовской, у 2 – по обоим родительским линиям). У 64 (71,1%) пациентов выявлена наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии (у 42 – по обоим линиям, у 10 – по отцовской, у 12 – по материнской). Наследственность по сердечно-сосудистой патологии из всей выборки выявлена у 76 (84,4%) больных.

Уровень гомоцистеина был определен у 68 пациентов с атеротромботическим, лакунарным и инсультом неустановленной этиологии. У 53 (77,9%) больных уровень гомоцистеина превышал верхнюю границу нормы (11,0 мкмоль/мл). У пациентов с атеротромботическим инсультом средний уровень гомоцистеина составил $18,7 \pm 5,2$, у больных с лакунарным вариантом ИИ – $12,1 \pm 2,9$, в группе пациентов с инсультом неустановленной этиологии – $12,9 \pm 4,0$ мкмоль/мл.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа было выявлено, что у пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ статистически достоверно увеличен средний уровень гомоцистеина по сравнению с пациентами с лакунарным инсультом и инсультом неустановленной этиологии (ANOVA, $p < 0,001$).

Полиморфизм гена MTHFR определен у 90 пациентов с ИИ молодого возраста и у 90 здоровых добровольцев.

Результаты генотипирования C677T полиморфного локуса гена MTHFR представлены в табл. 1.

Достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по C677T полиморфному локусу гена MTHFR между пациентами с ИИ и контрольной группой, а также отдельно у мужчин и женщин получено не было ($p > 0,05$).

На следующем этапе сравнивали частоты распределения аллельных вариантов по C677T полиморфному локусу гена MTHFR у лиц с разными патогенетическими вариантами ИИ (табл. 2).

Таким образом, в нашей выборке C677T полиморфизм гена MTHFR не ассоциирован ни с одним патогенетическим вариантом ИИ.

При структурных и функциональных нарушениях 5,10-MTHFR нарушается образование 5-метилтетрагидрофолата, что приводит к накоплению гомоцистеина в организме и развитию гипергомоцистеинемии, которая повышает прокоагуляционный потенциал крови [7, 8, 21] и, как следствие, может приводить к развитию тромбоза. Учитывая

эти данные, мы отдельно проанализировали группу пациентов с ИИ, вызванным тромбозом каротидных или позвоночных артерий.

У пациентов с тромбозом МАГ получено следующее распределение частот генотипов: С/С-генотип встречался у 14 (70,0%) пациентов, Т/С – у 5 (25,0%), Т/Т – у 1 (5%) пациента. Частота С-аллеля составила 82,5%, Т-аллеля – 17,5%.

Результаты сравнения представлены на рис. 2.

При сравнении пациентов с тромбозом магистральных артерий с контролем достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по исследуемому полиморфному локусу выявлено не было (для генотипов и аллелей $p > 0,05$).

Таким образом, С677Т полиморфизм гена МТНFR не ассоциирован с развитием ИИ в результате тромбоза МАГ.

При сопоставлении подгрупп больных с разными генотипами по С677Т полиморфному локусу гена МТНFR достоверных различий в среднем уровне гомоцистеина установлено не было. Средний уровень гомоцистеина у пациентов с С/С-генотипом составил $14,19 \pm 4,8$, с генотипом С/Т – $14,28 \pm 4,6$, с Т/Т-генотипом – $19,3 \pm 8,2$ мкмоль/мл, однако была выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с Т/Т-генотипом (ANOVA, $p = 0,099$).

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено ассоциации С677Т полиморфизма гена МТНFR как с ИИ, так и с отдельными его патогенетическими вариантами у пациентов в возрасте до 50 лет, что совпадает с данными метаанализа Р.Kelly и соавт. [18], результатами исследования Р.Madonna и соавт. [22] и результатами О.Salem-Berrabah и соавт. [23], которые также не выявили статистически значимой ассоциации С677Т полиморфного локуса гена МТНFR с риском развития ИИ.

В то же время достоверно выявлено, что у больных с атеротромботическим инсультом уровень гомоцистеина выше, чем при других патогенетических вариантах инсульта, что соответствует литературным данным, согласно которым высокий уровень гомоцистеина стимулирует атерогенез [5, 6].

Кроме того, не установлено достоверного повышения среднего уровня гомоцистеина в крови больных с Т/Т-генотипом гена МТНFR, имеется только наличие слабой тенденции к более высокому уровню гомоцистеина у больных с данным генотипом, что может быть обусловлено влияни-



ем таких факторов риска, как курение (более 70% пациентов курили на момент возникновения инсульта), нарушение алиментарного поведения – более чем у 30% больных отмечались увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, выявленная в 40% случаев, регулярное употребление алкоголя (34,4% больных), которые могли быть причиной вторичной гипергомоцистеинемии.

Учитывая полученные данные, имеет смысл определение уровня гомоцистеина как у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку в молодом возрасте, так и у здоровых лиц, имеющих отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, и проведение коррекции с использованием диеты и витаминотерапии [19]. Кроме того, целесообразно у пациентов с атеротромботическим инсультом при выявлении гипергомоцистеинемии дополнительно к стандартной липидснижающей терапии проводить коррекцию гипергомоцистеинемии. Дополнительная диагностика С677Т полиморфизма гена МТНFR не представляется целесообразной ввиду отсутствия статистически достоверных ассоциаций с ИИ у пациентов в возрасте до 50 лет.

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей по С677Т полиморфному локусу гена МТНFR в группах пациентов молодого возраста и контроля

Варианты генотипов и аллелей	Молодой инсульт	Контроль	Молодой инсульт, мужчины	Контроль, мужчины	Молодой инсульт, женщины	Контроль, женщины
	n=90 (%)	n=90 (%)	n=71 (%)	n=45 (%)	n=19 (%)	n=45 (%)
МТНFR (С/С)	50 (55,6)	47 (52,2)	37 (52,1)	18 (40)	13 (68,4)	29 (64,4)
МТНFR (С/Т)	30 (33,3)	35 (38,9)	27 (38)	24 (53,3)	3 (15,8)	11 (24,4)
МТНFR (Т/Т)	10 (11,1)	8 (8,9)	7 (9,9)	3 (6,7)	3 (15,8)	5 (11,1)
<i>p</i>	0,7		0,27		0,69	
МТНFR (С)	130 (81,25)	129 (71,7)	101 (71,2)	60 (66,7)	29 (76,3)	69 (76,7)
МТНFR (Т)	50 (18,75)	51 (28,3)	41 (28,8)	30 (33,3)	9 (23,7)	21 (23,3)
<i>p</i>	1,0		0,56		1,0	

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей по С/Т полиморфному локусу гена МТНFR у пациентов с разными патогенетическими вариантами ИИ

Патогенетический вариант	МТНFR (генотип)			<i>p</i>	МТНFR (аллели)		<i>p</i>
	С/С	С/Т	Т/Т		С	Т	
Атеротромботический	16 (53,3%)	11 (36,7%)	3 (10,0%)	0,97	73,4%	26,6%	0,9
Лакунарный	12 (44,5%)	11 (40,7%)	4 (14,8%)	0,61	64,8%	35,2%	0,4
Инсульт неустановленной этиологии	22 (66,7%)	8 (24,2%)	3 (9,1%)	0,3	78,8%	21,2%	0,3
Контрольная группа	47 (52,2%)	35 (38,9%)	8 (8,9%)		71,7%	28,3%	

Выводы

1. Клиническое исследование выявило, что у пациентов с атеротромботическим инсультом в возрасте до 50 лет статистически достоверно увеличен уровень гомоцистеина по сравнению с другими патогенетическими вариантами ($p < 0,001$).
2. Не установлено статистически достоверных различий среднего уровня гомоцистеина при разных генотипах по С677Т полиморфному локусу гена MTHFR, однако выявлена слабая тенденция в более высоком уровне гомоцистеина у пациентов с Т/Т-генотипом ($p = 0,099$).
3. Анализ полиморфного локуса С677Т гена MTHFR показал, что данный полиморфизм не влияет на риск развития ИИ у пациентов в возрасте до 50 лет.

Литература/References

1. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 35–41.
2. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517–27.
3. Graham M, Daly L, Refsum H et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277 (22): 1775–81.
4. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. *Неврол. журн.* 2004; 3: 48–54. / Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustiuzhanina M.K. Gipergomotsisteinemiia i porazhenie golovnogo mozga. *Nevrol. zhurn.* 2004; 3: 48–54. [in Russian]
5. Medina MF, Urdiales LL, Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine cell metabolism. *Eur J Biochem* 2001; 268: 3871–82.
6. Федин А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромм М.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта. *Журн. неврол. и психиатр. Инсульт (Прил.)*. 2002; 6: 24–8. / Fedin A.I., Efimov V.S., Kashezeva A.Z., Kromm M.A. Gipergomotsisteinemiia kak faktor riska insulta. *Zhurn. nevrol. i psikiatr. Insult (Pril.)*. 2002; 6: 24–8. [in Russian]
7. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. *Клин. мед.* 1991; 8: 7–11. / Bokarev I.N. Trombofilicheskie sostoiianiia i ikh klinicheskie aspekty. *Klin. med.* 1991; 8: 7–11. [in Russian]
8. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. *Биохимия*. 2002; 67 (1): 40–55. / Patrushev L.I. Geneticheskie mekhanizmy nasledstvennykh narushenii gemostaza. *Biokhimiia*. 2002; 67 (1): 40–55. [in Russian]
9. Ефимов В.С., Цакалофф А. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоза и атеросклероза. *Лаб. мед.* 1999; 2: 44–8. / Efimov V.S., Tsakaloff A. Gomotsisteinemiia v patogeneze tromboza i ateroskleroz. *Lab. med.* 1999; 2: 44–8. [in Russian]
10. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocystein and vessel pathology. *Lancet* 1999; 354: 407–13.
11. Meshia JF, Brott TG, Brown RD. Genetics of Cerebrovascular Disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80 (1): 122–32.
12. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Eng J Med* 2003; 349: 45–50.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10 (1): 111–3.
14. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995; 332: 328–9.
15. Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S. Plasma Homocystein Concentration, C677T MTHFR Genotype in Young Adults With Spontaneous Cervical Artery Dissection and Atherothrombotic Stroke. *Stroke* 2002; 33 (3): 664–9.
16. Kawamoto R, Kohara K, Oka Y et al. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14 (2): 67–74.
17. Marie SK, Shinjo SK, Oba-Shinjo SM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism is not related to the risk of ischemic cerebrovascular disease in a Brazilian population. *Clinics* 2007; 62 (3): 295–300.
18. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP et al. MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529–36.
19. Иллариошкин С.Н., Ефимов В.С., Суслина З.А. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт (Прил.)*. 2006; 18: 17–25. / Illarioshkin S.N., Efimov V.S., Suslina Z.A. i dr. Geneticheski обусlovlennnye trombofilicheskie sostoiianiia kak faktor riska ishemicheskikh narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia u patientsov molodogo vozrasta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii. Insult (Pril.)*. 2006; 18: 17–25. [in Russian]
20. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24 (1): 35–41.
21. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10 (1): 101–6. / Baranova E.I., Bol'shakova O.O. Klinicheskoe znachenie gomotsisteinemi. *Arterial'naia gipertenziia*. 2004; 10 (1): 101–6. [in Russian]
22. Madonna P, de Stefano V, Coppola A et al. Hyperhomocysteinemia and Other Inherited Prothrombotic Conditions in Young Adults With a History of Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 51–6.
23. Salem-Berrabah OB, Mrissa R, Machghoul S et al. Hyperhomocysteinemia, C677T MTHFR polymorphism and ischemic stroke in Tunisian patients. *Tunis Med* 2010; 88 (9): 655–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кимельфельд Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ekovita@mail.ru

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Тупицына Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН

Сломинский Петр Андреевич – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. молекулярной генетики наследственных болезней отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН

Лимборская Светлана Андреевна – д-р биол. наук, проф., зав. отд. молекулярных основ генетики человека ИМГ РАН