

УДК 61-575

А. А. ОВСЕПЯН

МУТАЦИЯ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Повышенный уровень гомоцистеина считается независимым фактором риска развития ишемического инсульта. Одной из частых причин гипергомоцистеинемии являются мутации гена, ответственного за фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР). Нами было обследовано 43 пациента, перенесших ишемический инсульт, и 39 здоровых (контроль), у которых были выявлены мутации гена МТГФР. Как оказалось, общий уровень гомоцистеина в плазме крови был достоверно выше у перенесших ишемический инсульт по сравнению с таковым у контрольной группы ($18,94 \pm 1,49$ и $9,77 \pm 0,86$ (мкмоль/л), $p \leq 0,001$). Частота обнаруженных нами мутаций совпадает с литературными данными. Также была выявлена тенденция к повышению уровня гомоцистеина у носителей гетерозиготной и гомозиготной мутаций гена МТГФР.

Введение. Ишемические инсульты, составляющие 85% случаев от общего числа сосудистых заболеваний головного мозга, ежегодно являются причиной смерти более 4,5 млн человек [1]. Многие авторы в своих работах приходят к выводу, что повышенный уровень гомоцистеина является независимым фактором риска развития атеросклероза и ишемического инсульта [2-4]. По некоторым данным, повышение концентрации гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития цереброваскулярной патологии в 1,5 раза [5].

В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5-12 мкмоль/л. В течение жизни он увеличивается на 3-5 мкмоль/л и несколько выше у мужчин. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15-30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной, от 30 до 100 мкмоль/л - средней тяжести, а более 100 мкмоль/л - о тяжелой гипергомоцистеинемии.

Одной из причин гипергомоцистеинемии является мутация гена, ответственного за фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР). Ген МТГФР локализован на хромосоме 1p36.3. Указанная мутация приводит к замене аминокислоты аланина на валин, к нарушению термоллабильности фермента и накоплению гомоцистеина в плазме крови. Частота этих мутаций колеблется в различных этнических группах, однако везде она достаточно высока (4-14% гомозигот и 40% гетерозигот).

Целью данной работы является определение мутации МТГФР и уровня гомоцистеина у больных, перенесших ишемический инсульт. Это исследование представляется актуальным, поскольку нет данных о влиянии гомоцистеина на возникновение ишемического инсульта в армянской популяции.

Материалы и методы. Было обследовано 43 больных, перенесших в течение месяца до обследования ишемический инсульт (средний возраст 63 года, 16 мужчин и 27 женщин). Диагноз был поставлен на основании неврологического обследования, анамнеза и клинико-лабораторных диагностических методов (компьютерная томография, эхоэнцефалография, ЯМР-томография) согласно критериям ВОЗ. Контрольную группу составляли здоровые добровольцы (средний возраст 47 лет, 20 мужчин и 19 женщин).

Все образцы крови были взяты утром, натощак, в положении сидя из локтевой вены в пробирки с EDTA. Для выявления мутаций гена МТГФР использовались наборы *Pronto Thromborisk* (Израиль) с выделением, рестрикцией и амплификацией ДНК и с последующей детекцией методом иммуноферментного анализа. Уровень гомоцистеина определялся методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Axis-Shield» (Великобритания).

Результаты и обсуждение. У 14 больных уровень гомоцистеина был в пределах нормы, у 24 была обнаружена умеренная гипергомоцистеинемия, а в 5 случаях – гипергомоцистеинемия средней тяжести. В контрольной группе было выявлено лишь 3 случая умеренной и 1 случай гипергомоцистеинемии средней тяжести – все у мужчин старше 50 лет. Средний уровень гомоцистеина в плазме крови в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, составил $18,94 \pm 1,49$ (мкмоль/л), а в контрольной группе $9,77 \pm 0,86$ (мкмоль/л). Разница статистически достоверна ($p \leq 0,001$) [7, 8].

Частота мутаций в группе больных и контрольной группе практически одинаковая и соответствует имеющимся в литературе данным [6]. Лица с генотипом С677С (нормальная форма) составляют 62,8% в группе больных и 56,5% – в контрольной группе, с генотипом С677Т (гетерозиготная форма) – 30,2 и 33,3% и, наконец, лица с генотипом Т677Т (гомозиготная форма) – 7 и 10,2% соответственно. Было выявлено достоверное повышение уровня гомоцистеина в группе перенесших ишемический инсульт у лиц с генотипом Т677Т по сравнению с носителями генотипа С677С ($34,46 \pm 12,17$ и $16,39 \pm 1,46$ (мкмоль/л) соответственно, $p \leq 0,05$). У носителей гетерозиготной мутации по сравнению с носителями генотипа С677С средний уровень гомоцистеина выше на уровне тенденции как среди больных (соответственно $20,66 \pm 2,09$ и $16,39 \pm 1,46$ (мкмоль/л), $p=0,07$), так и в контрольной группе ($11,76 \pm 2,16$ и $8,4 \pm 0,66$ (мкмоль/л), $p=0,08$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о самостоятельной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического инсульта, что совпадает с данными большинства исследований (см., напр., [7, 8]). Обнаруженная тенденция к повышению уровня гомоцистеина у носителей гетерозиготной мутации гена МТГФР по сравнению с нормальным генотипом обосновывает проведение более масштабных исследований.

1. The World Health Report, 2003, The World Health Organization (WHO).
2. Toole J.F. et al. – JAMA, 2004, v. 291, p. 565–575.
3. Aikelboom J., Hankey G., Anand S. et al. – Int. J. Stroke, 2000, v. 31(5), p. 1069–1075.
4. Kohara K., Fujisawa M., Ando F. et al. – Int. J. Stroke, 2003, v. 34, p. 1130.
5. Boushley C.J., Beresford S.A.A., Omenn G.S. et al. – JAMA, 1995, v. 274, № 13, p. 1049–1057.
6. El-Sammak M., Kandil M., El-Hifni S. et al. – Int. J. Med. Sci., 2004, v. 1, p. 181–192.
7. Modi M., Prabhakar S., Majumdar S. et al. – Neol. India, 2005, v. 53, p. 297–301.
8. Tanne D., Moti H., Goldbourt U. et al. – Stroke, 2003, v. 34, p. 632–636.

Ա. Ա. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ

ՄԵԹԻԼԵՆՏԵՏՐՈՒԴՐՈՖՈԼԱՏՆԵՐՈՒԿՏԱԶԻ ՄՈՒՏԱՑԻԱՆ ԵՎ
ՀՈՄՈՑԻՍՏԵԻՆԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԸ ԻՇԵՄԻԿ ԿԱԹՎԱԾԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ամփոփում

Հոմոցիստեինի մակարդակի բարձրացումը արյան մեջ հայտնի է որպես իշեմիկ կաթվածի զարգացման ռիսկի անկախ գործոն: Հիպերհոմոցիստեինեմիա առաջացնող հիմնական պատճառներից են մեթիլենտետրահիդրոֆոլատտեղուկտազի ֆերմենտի համար պատասխանատու գենի մուտացիաները: Մեր կողմից հետազոտվել է իշեմիկ կաթված ստացած 43 հիվանդ և 39 առողջ անձ: Հոմոցիստեինի ընդհանուր մակարդակը զդալիորեն բարձր է եղել հիվանդների արյան մեջ՝ $18,94 \pm 1,49$ (*մկմոլ/լ*) ստուգիչի հետ համեմատած՝ $9,77 \pm 0,86$ (*մկմոլ/լ*), $p \leq 0,001$: Մուտացիաների հաճախականությունը համապատասխանել է գրականության տվյալներին: Հայտնաբերվել է հոմոցիստեինի մակարդակի բարձրացման հակում կախված հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիաների առկայությունից:

A. A. HOVSEPYAN

METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE MUTATION AND
HOMOCYSTEINE LEVEL AT ISCHEMIC STROKE

Summary

Elevated homocysteine level in blood is known as independent risk factor for ischemic stroke. One of the most common causes of hyperhomocysteinaemia is methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T mutation. 43 patients with last month ischemic stroke incident were investigated and compared with 39 healthy (controls). Total plasma homocysteine levels was significantly high in cases versus controls ($18,94 \pm 1,49$ and $9,77 \pm 0,86$ ($\mu\text{mol/l}$), $p \leq 0,001$). Mutations frequency concurs with available investigations results. Tendency of homocysteine level elevation connected with heterozygous and homozygous mutation of MTHFR gene was found.