

Аналіз асоціації поліморфних локусів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* із ризиком розвитку ішемічного та геморагічного інсультів

В. І. Цимбалюк^{id A,F}, І. Г. Васильєва^{id A,E}, М. Р. Костюк^{id B,E}, Н. Г. Чопик^{id C,D},
О. С. Галанта^{id *B,C,D}, О. І. Цюбо^{id B,D}, Н. П. Олексенко^{id B,D}, А. Б. Дмитренко^{id B},
Т. А. Макарова^{id B}, Н. Д. Сніцар^{id B}

ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Генетична складова серед факторів ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу посідає провідну позицію. Але внесок окремих поліморфізмів та їхніх комбінацій у виникнення захворювання має популяційні відмінності. Особливу увагу слід приділити генетичним складовим різних типів інсультів осіб, які проживають на території України.

Мета роботи – оцінити асоціацію поліморфізмів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* і результат їхньої міжгенної взаємодії з ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного та інтракраніального геморагічного інсультів у жителів України.

Матеріали та методи. Обстежили 102 особи, які хворі на ішемічний атеротромботичний інсульт, і 56 хворих на інтракраніальний геморагічний інсульт. До групи порівняння включили 102 особи, які не страждали на серцево-судинні захворювання, не мали близьких родичів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, та показники ліпідного профілю яких перебували в межах норми. Середній вік пацієнтів становив $53,4 \pm 9,1$ року, а осіб групи порівняння – $54,5 \pm 8,2$ року. Однонуклеотидні поліморфізми C677T (rs1801133) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR*, A2756G (rs 1805087) гена *MTR*, C-148T (rs 1800787) гена *FGB* типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із дальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів, а поліморфізм A1298C (rs1801131) гена *MTHFR* визначали алейл-специфічною ПЛР.

Результати. Виявили асоціацію генотипів 1298CC гена *MTHFR* (OR = 3,457, 95 % CI: 1,053–11,357) та -148CT гена *FGB* (OR = 2,276, 95 % CI: 1,248–4,152) із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту. Ризик розвитку інтракраніального геморагічного інсульту асоціювався з наявністю 66AG (OR=2,643, 95 % CI: 1,059–6,593) та 66GG (OR = 4,826, 95 % CI: 1,858–12,535) генотипів гена *MTRR*. Встановили синергічну взаємодію поліморфних локусів *FGB/C-148T* і *MTRR/A66G* при ішемічному атеротромботичному інсульті та незалежний ефект локусу *MTRR/A66G* для розвитку інтракраніального геморагічного інсульту.

Висновки. Генетичні складові різних типів інсультів осіб, які проживають на території України, мають певні відмінності, що треба враховувати під час проведення профілактичних або лікувальних заходів.

Ключові слова:
поліморфізм
генетичний, інсульт,
фактори ризику.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 459-467

*E-mail:
ienagalanta@gmail.com

Analysis of association between *FGB*, *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes polymorphisms and ischemic and hemorrhagic stroke

V. I. Tsybaliuk, I. G. Vasylieva, M. R. Kostiuk, N. G. Chopyk, O. S. Galanta, O. I. Tsiubko,
N. P. Oleksenko, A. B. Dmytrenko, T. A. Makarova, N. D. Snitzar

The genetic component is a leading factor of stroke manifestation. Contribution of single nucleotide polymorphisms or combined genotypes to disease development has population differences. Special attention should be paid to genetic features in different types of strokes among the Ukrainian population.

The aim of the study was to estimate the association of polymorphisms between *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* genes or gene-gene interaction and a risk of atherotrombotic ischemic stroke and intracranial hemorrhagic stroke among Ukrainians.

Materials and methods. 102 patients with atherotrombotic ischemic stroke, 56 patients with intracranial hemorrhagic stroke and 102 healthy control subjects were included in the study. The control group comprised peoples without cardiovascular diseases, family history of stroke and with normal lipid profile values. The mean age was 53.4 ± 9.1 years for stroke patients and 54.5 ± 8.2 years for the control group. Single nucleotide polymorphisms C677T (rs1801133) *MTHFR* gene, A66G (rs1801394) *MTRR* gene, A2756G (rs 1805087) *MTR* gene, C-148T (rs 1800787) *FGB* gene were detected by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction of amplified fragments and polymorphism A1298C (rs1801131) *MTHFR* gene was determined by allele specific PCR method.

Results. The association between 1298CC genotype *MTHFR* gene (OR = 3.457, 95 % CI: 1.053–11.357) and -148CT genotype *FGB* gene (OR = 2.276, 95 % CI: 1.248–4.152) and a risk of atherotrombotic ischemic stroke was revealed. A risk of intracranial hemorrhagic stroke was associated with 66AG (OR = 2.643, 95 % CI: 1.059–6.593) and 66GG (OR = 4.826, 95 % CI: 1.858–12.535) genotypes of *MTRR* gene. Synergistic effect was shown for polymorphic loci of *FGB/C-148T* and *MTRR/A66G* in atherotrombotic ischemic stroke development as well as independent effect of *MTRR/A66G* for intracranial hemorrhagic stroke.

Conclusions. There are some differences in the genetic components of different types of acute stroke in Ukrainians that should be taken into account when initiating therapy or preventative measures.

Key words:
genetic
polymorphism,
stroke, risk factors.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (4), 459-467

Ключевые слова:
полиморфизм
генетический,
инсульт, факторы
риска.

**Запорожский
медицинский журнал.**
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 459-467

Анализ ассоциации полиморфных локусов генов *FGB*, *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* с риском развития ишемического и геморрагического инсультов

В. И. Цымбалюк, И. Г. Васильева, М. Р. Костюк, Н. Г. Чопик, О. С. Галанта, О. И. Цюбко,
Н. П. Олексенко, А. Б. Дмитренко, Т. А. Макарова, Н. Д. Сницар

Генетическая составляющая среди факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения занимает лидирующее положение. Однако вклад отдельных полиморфизмов и их комбинаций в возникновение заболевания имеет популяционные отличия. Основное внимание следует уделить генетическим составляющим разных типов инсультов для жителей Украины.

Цель работы – оценить ассоциацию полиморфизмов генов *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и результат их межгенного взаимодействия с риском развития ишемического атеротромботического и интракраниального геморрагического инсультов жителей Украины.

Материалы и методы. Обследованы 102 пациента с ишемическим атеротромботическим инсультом и 56 больных с интракраниальным геморрагическим инсультом. В группу сравнения включили 102 человека, которые не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, не имели близких родственников, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, показатели липидного обмена которых находились в пределах нормы. Средний возраст пациентов – $53,4 \pm 9,1$ года, а представителей группы сравнения – $54,5 \pm 8,2$ года. Однонуклеотидные полиморфизмы C677T (rs1801133) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR*, A2756G (rs 1805087) гена *MTR*, C-148T (rs 1800787) гена *FGB* типировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией амплифицированных фрагментов, а полиморфизм A1298C (rs1801131) гена *MTHFR* определяли аллель-специфической ПЦР.

Результаты. В ходе работы была выявлена ассоциация генотипа 1298CC гена *MTHFR* (OR = 3,457, 95 % CI: 1,053–11,357) и генотипа -148CT гена *FGB* (OR = 2,276, 95 % CI: 1,248–4,152) с риском развития ишемического атеротромботического инсульта. Риск развития интракраниального геморрагического инсульта ассоциировался с присутствием 66AG (OR = 2,643, 95 % CI: 1,059–6,593) и 66GG (OR = 4,826, 95 % CI: 1,858–12,535) генотипов гена *MTRR*. Установлено синергическое взаимодействие полиморфных локусов *FGB/C-148T* и *MTRR/A66G* при ишемическом атеротромботическом инсульте и независимый эффект локуса *MTRR/A66G* для развития интракраниального геморрагического инсульта.

Выводы. Генетические составляющие разных типов инсультов у жителей Украины имеют определенные отличия, что должно быть учтено при проведении профилактических или лечебных мероприятий.

Мозок людини – найбільш чутливий до дії гіпоксії орган. В його клітинах еволюційно сформувався ендогенний адаптаційний механізм, що здатен активуватися різними чинниками гіпоксичної дії. Але гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) виникають переважно миттєво, не даючи можливості тканині мозку активувати захист. Наслідком стає непрацездатність, інвалідність або смерть людини. Тому розуміння внеску певних генетичних та епігенетичних чинників у розвиток інсультів дасть можливість жити профілактичні заходи, що сприятимуть запобіганню виникнення або максимальному відтермінуванню хвороби. Особлива увага в сучасній епідеміології приділяється генетичним факторам інсульту, що мають синергічний ефект.

Один із головних метаболічних шляхів організму людини – фолатний цикл, до ключових ферментів якого належить метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*), метіонін-синтаза (*MTR*) і метіонін-синтаза-редуктаза (*MTRR*). Основне завдання циклу – постачання метильних груп для утворення S-аденозилметіоніну (SAM). Приєднання метильних груп до біологічноактивних молекул можна назвати програмуванням процесів життєдіяльності клітини. Від коректної роботи всіх ланок циклу залежать епігенетична регуляція ДНК і метилювання білків. Поліморфні варіанти послідовності ДНК вищезазначених ферментів зумовлюють зміну їхніх функцій. Найбільш обговорюваними в аспекті серцево-судинних захворювань однонуклеотидними замінами на цей час є C677T (rs1801133) та A1298C(rs1801131) гена *MTHFR*, A66G (rs1801394) гена *MTRR* та A2756G (rs 1805087) гена *MTR*.

Іншою визнаною причиною розвитку ГПМК є порушення синтезу фібриногену. Фібриноген – розчинний глікопротеїн плазми крові, який відіграє основну роль у першій фазі утворення тромбу, перетворюючись на нерозчинний фібрин. Він складається з трьох пар поліпептидних ланцюгів α_2 , β_2 та γ_2 , що кодуються трьома окремими генами *FGA*, *FGB* та *FGG*, які розташовані на хромосомі 4. Тромбін відщеплює ланцюги α_2 та β_2 , вивільняє фібрин мономери, які полімеризуються й утворюють фібрин полімери та надалі фібриновий згусток [1]. Порушення вмісту циркуляційного фібриногену може бути спадковим або набутим. Одна з причин спадкового порушення – зміна первинної структури ДНК через однонуклеотидні заміни. Для дослідження обрали одну з заміни, яка суттєво впливає на синтез бета-ланцюга фібриногену. Заміна C-148T (rs1800787) підвищує рівень експресії гена та призводить до збільшення рівня фібриногену у плазмі крові [2].

Повногеномні дослідження відзначених поліморфізмів вказують на їхній зв'язок із ризиком розвитку інсультів. Але для окремих популяцій є варіації. У зв'язку з високим соціальним значенням актуальним є визначення вкладу цих генетичних чинників у розвиток ГПМК серед населення України.

Мета роботи

Оцінити асоціацію поліморфізмів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* і результат їхньої міжгенної взаємодії з ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного та інтракраниального геморрагічного інсультів.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 102 особи, які хворі на ішемічний атеротромботичний інсульт (65 чоловіків і 37 жінок) і 56 хворих на інтракраніальний геморагічний інсульт (39 чоловіків і 17 жінок), які перебували на лікуванні у відділенні патології судин голови та шиї або у відділенні нейрореабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України». До групи порівняння включили 102 особи (62 чоловіки та 40 жінок), які не страждали на серцево-судинні захворювання, не мали близьких родичів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, та показники ліпідного профілю яких перебували в межах норми. Середній вік пацієнтів становив $53,4 \pm 9,1$ року, осіб групи порівняння – $54,5 \pm 8,2$ року. Всі обстежені особи проживали на території України та належали до етнічної групи Saucasian. Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP), дизайн погоджений із комісією з питань біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Критерії включення до групи випадків: наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, вік до 65 років і підтверджений за допомогою магнітно-резонансної томографії тип ГПМК.

Молекулярні дослідження здійснили в ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України» у відділі нейробіохімії (сертифікат визнання вимірвальних можливостей № ПТ-321/19 від 30.07.2019 р. до 29.07.2021 р.).

Геномну ДНК виділяли зі зразків крові сорбентним методом із використанням набору «ДНК-сорб-Б» (AmpliSens, РФ). Однуклеотидні поліморфізми С677Т (rs1801133) гена *MTHFR*, А66G (rs1801394) гена *MTRR*, А2756G (rs 1805087) гена *MTR*, С-148Т (rs 1800787) гена *FGB* типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшою рестрикцією ампліфікованих фрагментів, а поліморфізм А1298С (rs1801131) гена *MTHFR* визначали алей-специфічною ПЛР. Для виконання роботи використовували тест-набори, що розроблені Укр ПП ЛПБ LabNeogen P.C. (Україна) та рестриктази HinfI, NdeI, BsuRI (HaeIII) та HindIII (ThermoFisher Scientific, США). Рестрикційні фрагменти генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* і продукти алейспецифічної ПЛР для гена *MTHFR* (поліморфізм А1298С) досліджували у 3% агарозному гелі.

Частоти розподілу генотипів у групах перевіряли на відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга за допомогою електронного ресурсу WpCalc Equilibrium Hardy-Weinberg [<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>].

Аналіз асоціації генотипів із розвитком захворювання оцінювали за значенням співвідношення шансів (Odds Ratio) з 95% довірчим інтервалом (CI-confidence interval) за допомогою електронного ресурсу Odds ratio calculator [https://www.medcalc.net/statisticaltests/odds_ratio.php].

Аналіз міжгенних взаємодій здійснили з використанням програми MDR v.3.0.2, що є у вільному доступі [3] [<https://sourceforge.net/projects/mdr/>].

Статистичну значущість оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона [<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx>].

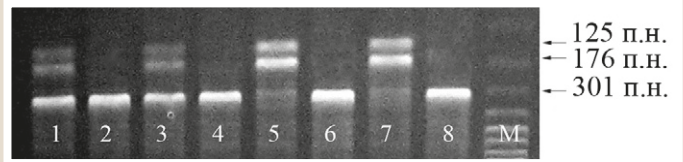


Рис. 1. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму С677Т гена *MTHFR*. Генотип СС – доріжки 2,4,6,8; генотип СТ – доріжки 1,3; генотип ТТ – доріжки 5,7.

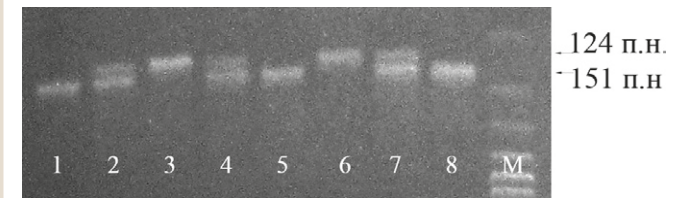


Рис. 2. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму А66G гена *MTRR*. Генотип АА – доріжки 3,6; генотип АG – доріжки 2,4,7; генотип GГ – доріжки 1,5,8.

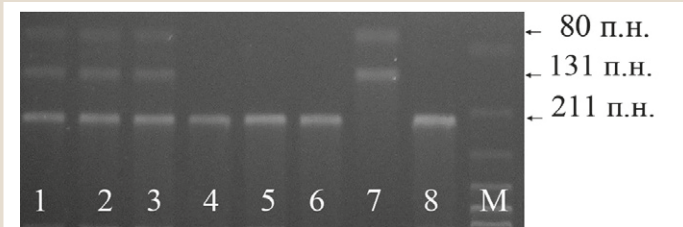


Рис. 3. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму А2756G гена *MTR*. Генотип АА – доріжки 4,5,6,8; генотип АG – доріжки 1,2,3; генотип GГ – доріжка 7.

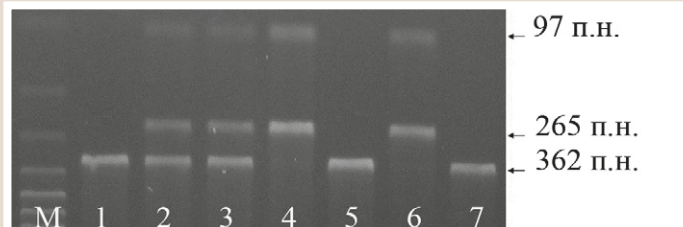


Рис. 4. Електрофореграма фрагментів рестрикції аналізу поліморфізму С-148Т гена *FGB*. Генотип СС – доріжки 4,6; генотип СТ – доріжки 2,3; генотип ТТ – доріжки 1,5,7.

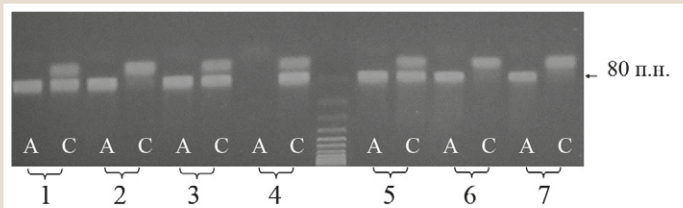


Рис. 5. Електрофореграма продуктів ампліфікації аналізу поліморфізму А1298С гена *MTHFR*. Генотип АА – пара алелів 2,6,7; генотип АС – пара алелів 1,3,5; генотип СС – пара алелів 4.

Результати

Візуалізація продуктів рестрикції фрагментів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* та алейспецифічної ПЛР для гена *MTHFR* (поліморфізм А1298С) наведена на рис. 1–5.

Розподіл генотипів досліджуваних поліморфізмів, що спостерігався достовірно, відповідав очікуваному за законом про рівновагу популяції Харді–Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз розподілу генотипів та алелів поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* у групах хворих на ішемічний атеротромботичний інсульт, інтракраніальний геморагічний інсульт і групі порівняння

| Група | Генотип | Розподіл генотипів n (%) | | | Розподіл алелів n (%) | | χ ² |
|-------------------|---------------------|--------------------------|------------|------------|-----------------------|-------------|----------------|
| | | CC | CT | TT | C | T | |
| Ішемічний інсульт | <i>MTHFR</i> C677T | 37 (36,27) | 50 (49,01) | 15 (14,70) | 124 (60,78) | 80 (39,21) | 0,081 |
| | | 22 (39,28) | 29 (51,78) | 5 (8,92) | 73 (65,17) | 39 (34,82) | |
| | | 50 (49,01) | 44 (43,13) | 8 (7,84) | 144 (79,58) | 60 (29,41) | |
| Ішемічний інсульт | <i>MTHFR</i> A1298C | 47 (46,07) | 42 (41,17) | 13 (12,74) | 136 (66,70) | 68 (33,30) | 0,551 |
| | | 31 (55,35) | 17 (30,35) | 8 (14,28) | 79 (70,53) | 33 (29,46) | |
| | | 50 (49,01) | 48 (47,05) | 4 (3,92) | 148 (72,54) | 56 (27,45) | |
| Ішемічний інсульт | <i>MTRR</i> A66G | 24 (23,52) | 50 (49,01) | 28 (27,45) | 98 (48,03) | 106 (51,96) | 0,033 |
| | | 8 (14,28) | 24 (42,85) | 24 (42,85) | 40 (35,71) | 72 (64,28) | |
| | | 37 (36,27) | 42 (41,77) | 23 (22,54) | 116 (56,86) | 88 (43,13) | |
| Ішемічний інсульт | <i>MTR</i> A2756G | 67 (65,68) | 29 (28,43) | 6 (5,88) | 163 (79,90) | 41 (20,09) | 1,279 |
| | | 34 (60,71) | 19 (33,92) | 3 (5,35) | 87 (77,67) | 25 (22,32) | |
| | | 54 (52,94) | 41 (40,19) | 7 (6,86) | 149 (73,03) | 55 (26,96) | |
| Ішемічний інсульт | <i>FGB</i> C-148T | 45 (44,11) | 45 (44,11) | 12 (11,76) | 135 (66,17) | 69 (48,52) | 0,021 |
| | | 36 (64,28) | 15 (26,78) | 5 (8,92) | 87 (77,67) | 25 (22,32) | |
| | | 66 (64,70) | 29 (28,43) | 7 (6,86) | 161 (78,92) | 43 (21,07) | |

Таблиця 2. Аналіз асоціації поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FGB* із розвитком ішемічного атеротромботичного та інтракраніального геморагічного інсультів за критерієм χ² та відношенням шансів

| Поліморфізм | Генотип | χ ² df = 1 | p | OR (95% CI) |
|-------------------------------|---------|--------------------------|-------|-----------------------|
| Ішемічний інсульт | | | | |
| <i>MTHFR</i> C677T rs1801133 | CC | – | – | 1 |
| | CT | 2,058 | 0,152 | 1,536 (0,854-2,762) |
| | TT | 3,757 | 0,052 | 2,534 (0,973-6,602) |
| <i>MTHFR</i> A1298C rs1801131 | AA | – | – | 1 |
| | AC | 0,060 | 0,807 | 0,931 (0,524-1,653) |
| | CC | 4,554 | 0,033 | 3,457 (1,053-11,357)* |
| <i>MTR</i> A2756G rs1805087 | AA | – | – | 1 |
| | AG | 3,449 | 0,064 | 0,570 (0,314-1,034) |
| | GG | 0,402 | 0,526 | 0,691 (0,219-2,177) |
| <i>MTRR</i> A66G rs1801394 | AA | – | – | 1 |
| | AG | 3,306 | 0,070 | 1,835 (0,951-3,542) |
| | GG | 2,703 | 0,101 | 1,877 (0,883-3,988) |
| <i>FGB</i> C-148T rs1800787 | CC | – | – | 1 |
| | CT | 7,303 | 0,007 | 2,276 (1,248-4,152)* |
| | TT | 3,371 | 0,067 | 2,514 (0,919-6,877) |
| Геморагічний інсульт | | | | |
| <i>MTHFR</i> C677T rs1801133 | CC | – | – | 1 |
| | CT | 3,337 | 0,248 | 1,498(0,754-2,976) |
| | TT | 0,318 | 0,574 | 1,420(0,417-4,834) |
| <i>MTHFR</i> A1298C rs1801131 | AA | – | – | 1 |
| | AC | 2,400 | 0,122 | 0,571(0,280-1,164) |
| | CC | 3,461 | 0,065 | 3,226(0,896-11,615) |
| <i>MTR</i> A2756G rs1805087 | AA | – | – | 1 |
| | AG | 0,754 | 0,386 | 0,736(0,368-1,472) |
| | GG | 0,285 | 0,738 | 0,681(0,165-2,813) |
| <i>MTRR</i> A66G rs1801394 | AA | – | – | 1 |
| | AG | 4,505 | 0,034 | 2,643(1,059-6,593)* |
| | GG | 11,228 | 0,002 | 4,826(1,858-12,535)* |
| <i>FGB</i> C-148T rs1800787 | CC | – | – | 1 |
| | CT | 0,020 | 0,889 | 0,948(0,451-1,995) |
| | TT | 0,189 | 0,664 | 1,310(0,388-4,424) |

*: p < 0,05.

З літературних джерел відомо, що суттєвої різниці за розподілом генотипів досліджених поліморфізмів у жінок і чоловіків не виявлено [4], тому групи випадків і контролю включали осіб обох статей. Для оцінювання генетичного ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу обрали кодомінантну гетерозиготну та кодомінантну гомозиготну моделі (табл. 2).

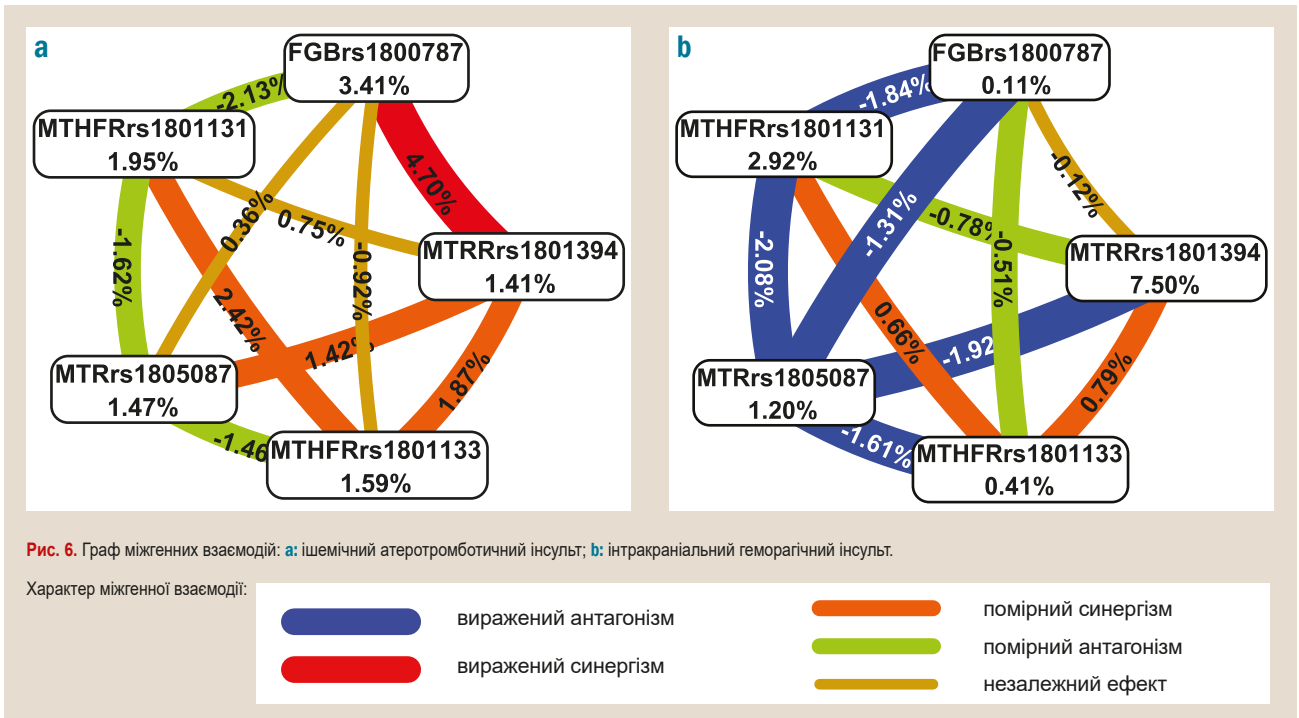
Під час роботи виявили асоціацію генотипу 1298CC гена *MTHFR*, -148CT гена *FGB* із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту, 66AG і 66GG гена *MTRR* із ризиком розвитку інтракраніального геморагічного інсульту. Так, наявність генотипу 1298CC збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту утричі, а наявність алеля Т поліморфізму С-148Т гена *FGB* – удвічі. Потрібно відзначити: генотип 1298CC – фактор ризику й для розвитку геморагічного інсульту, але кількість спостережень ще невелика, і під час подальших досліджень статистична вірогідність зв'язку може бути встановлена.

Наявність генотипів 66AG і 66GG гена *MTRR* збільшує вірогідність розвитку порушень мозкового кровообігу за геморагічним типом у два та чотири рази відповідно. Для хворих на ішемічний інсульт різниця частоти виявлення генотипу, що містить алель ризику, була ближче до статистично вірогідної на користь хворих, але надалі необхідне дослідження більшої кількості випадків для валідації результату.

Привертає увагу більша кількість носіїв генотипу 2756AA гена метіонін-синтази у груп хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу, ніж у групі порівняння. Відповідь на питання про те, чому нормальний рівень метіонін-синтази стає фактором ризику розвитку інсульту для українців, повинна стати предметом окремого дослідження.

Метод скорочення багатофакторної розмірності виявив три найкращі моделі для обох типів інсульту (табл. 3).

Найбільшим потенціалом предикції та 100 % відтворюваністю володіє двокомпонентна модель, що включає



комбінацію генів метіонін-синтази-редуктази і бета-фібриногену для ішемічного інсульту та трикомпонентна модель, що включає гени метіонін-синтази-редуктази та метилентетрагідрофолат редуктази (два поліморфізми) для інтракраніального геморагічного інсульту.

Аналіз міжгенних взаємодій у двокомпонентній моделі при дослідженні ішемічного інсульту виявив дві комбінації генотипів зниженого ризику: 1) CC(rs1800787)/AA(rs1801394), 2) CC(rs1800787)/GG(rs1801394) та одну комбінацію збільшеного ризику – CT(rs1800787)/GG(rs1801394). Аналіз міжгенних взаємодій у трикомпонентній моделі геморагічного інсульту виділив дві комбінації зниженого ризику CC(rs1801133)/AA(rs1801394)/AA(rs1801131) і CC(rs1801133)/AA(rs1801394)/AC(rs1801131). Тільки комбінацію CC(rs1801133)/GG(rs1801394)/AA(rs1801131) програма визначила як єдину, що збільшує ризик захворювання, але необхідне дослідження більшої кількості випадків для отримання остаточної відповіді.

Методом MDR встановили: найбільша частка ентропії щодо статусу «випадок – контроль» пов'язана із локусом C-148T гена *FGB* (rs1800787) для ішемічного атеротромботичного інсульту та A66G гена *MTRR* (rs1801394) для інтракраніального геморагічного інсульту і становить 3,41 % та 7,50 % відповідно (рис. 6).

Другим за величиною значенням ентропії як для ішемічного атеротромботичного, так і для інтракраніального геморагічного інсультів володіє локус A1298C гена *MTHFR* (1,95 % та 2,92 % відповідно). Ці результати узгоджуються з результатами монолокусного аналізу асоціації поліморфізмів із ризиком розвитку інсультів.

Як видно з графічного зображення, для групи випадків ішемічного атеротромботичного інсульту наявна синергічна взаємодія поліморфізму C-148T гена бета-фібриногену з поліморфізмом A66G гена метіонін-синтази-редуктази, що полягає у зростанні ентропії на 4,70 %

Таблиця 3. Моделі міжгенних взаємодій при різних типах інсульту

| Модель № | Tren. Bal. Acc. | Test. Bal. Acc. | X ² (p) | Se. | Sp. | CVC | Pres. |
|-----------------------------|---|-----------------|---------------------|--------|--------|-------|--------|
| Ішемічний інсульт | | | | | | | |
| 1 | <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,6000 | 0,5917 | 2,379 (p = 0,0044) | 0,511 | 0,6947 | 10/10 | 0,6133 |
| 2 | <i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,6001 | 0,6967 | 24,074 (p < 0,0001) | 0,5476 | 0,9200 | 10/10 | 0,8519 |
| 3 | <i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTR</i> (rs1805087)/ <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,6877 | 0,5817 | 28,344 (p < 0,0001) | 0,7241 | 0,9000 | 8/10 | 0,8400 |
| 4 | <i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,6942 | 0,5438 | 28,374 (p < 0,0001) | 0,7619 | 1,0 | 4/10 | 1,0000 |
| 5 | <i>MTRR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTR</i> (rs1805087)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,6631 | 0,5936 | 24,000 (p < 0,0001) | 1,0 | 1,0 | 10/10 | 1,0000 |
| Геморагічний інсульт | | | | | | | |
| 1 | <i>MTRR</i> (rs1801394) | | | | | | |
| | 0,6637 | 0,6637 | 15,441 (p < 0,0001) | 0,8125 | 0,6167 | 10/10 | 0,5306 |
| 2 | <i>MTRR</i> (rs1801394)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133) | | | | | | |
| | 0,6838 | 0,6035 | 17,428 (p < 0,0001) | 0,8750 | 0,7576 | 7/10 | 0,6369 |
| 3 | <i>MTRR</i> (rs1801394)/ <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131) | | | | | | |
| | 0,7525 | 0,7351 | 34,792 (p < 0,0001) | 1,0 | 0,9231 | 10/10 | 0,7692 |
| 4 | <i>MTRR</i> (rs1801394) / <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787) | | | | | | |
| | 0,7547 | 0,6275 | 42,000 (p < 0,0001) | 1,0 | 1,0 | 6/10 | 1,0 |
| 5 | <i>MTRR</i> (rs1801394) / <i>MTHFR</i> (rs1801133)/ <i>MTHFR</i> (rs1801131)/ <i>FGB</i> (rs1800787) / <i>MTR</i> (rs1805087) | | | | | | |
| | 0,7161 | 0,6709 | 29,659 (p < 0,0001) | 1,0 | 0,8667 | 10/10 | 0,7778 |

Tren. Bal. Acc. (Training Balanced accuracy): тренувальна збалансована точність; **Test. Bal. Acc. (Testing Balanced accuracy):** збалансована точність, що тестується; **Se. (Sensitivity):** чутливість; **Sp. (Specificity):** специфічність; **Pre. (Precision):** точність моделі.

при їхній сукупній дії. Між поліморфізмами генів *MTRR* (A66G) і *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) і *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(C677T) і (A1298C) також є синергічний ефект, але менше виражений (1,42 %, 1,87 % та 2,42 % відповідно).

Для інтракраніального геморагічного інсульту встановлено синергічний зв'язок тільки між поліморфізмами

гена *MTHFR* і поліморфізмом А66G гена *MTRR*, але цей зв'язок незначний (пояснює тільки 0,66 % та 0,79 % ентропії). Між рештою поліморфізмів виявлено виражений або помірний антагонізм. Найбільший антагоністичний ефект демонструють локуси А2756G гена *MTR* та А1298С гена *MTHFR*. За результатами монолокусного аналізу бачимо зниження ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу за наявності гетерозиготного генотипу 2756AG гена *MTR*, що знижує рівень ентропії. На відміну від ішемічного інсульту між локусами С-148Т гена *FGB* та А66G гена *MTRR* виявлений тільки незалежний ефект.

Обговорення

У роботі проаналізували всі можливі комбінації досліджуваних поліморфних варіантів в експериментальних групах і групі порівняння. Для аналізу використали висококонсервативні налаштування пошуку конфігурації моделі: кількість поліморфізмів для аналізу (attribute count range) від 1 до 5; відтворюваність моделі (cross-validation count) – 10; аналіз топмоделей (track top model) – 1000; пошук конфігурації моделі (search method configuration) – exhaustive; метод порівняння (ambiguous cell analysis) – Fisher's exact test; (ambiguous cell assignment) – unclassified.

Встановили, що генетичні складові двох типів інсульту мають деякі відмінності.

Примушує до дискусії різниця в асоціації поліморфізму С-148Т гена бета фібриногену з ризиком розвитку геморагічного та ішемічного інсульту. Фібриноген – важливий фактор відповіді організму, який утворюється при пошкодженні судинної стінки. Збільшення рівня фібриногену, що спричинене названою однонуклеотидною заміною, може призводити до розвитку кардіоваскулярних захворювань. Прикладом цього є дані польських дослідників, згідно з якими, носії -148Т алеля зі стенозом коронарних та епікардіальних артерій мали високий доопераційний рівень фібриногену (4,42 ± 0,14 g/L) [5]. Постає питання про те, чому носії мінорного алеля реалізують порушення мозкового кровообігу переважно за ішемічним, а не геморагічним типом. Можливо, це пов'язано з розвитком запальних процесів у місці ушкодження судини. Достовірно відомо про ІL6-індуковану стимуляцію експресії фібриногену. Але, згідно з даними нідерландських учених, наявність алеля Т поліморфізму С-148Т впливає на ІL6-індуковану активність промотора гена *FGB* [6]. Зміна послідовності призводить до втрати кооперативної взаємодії HNF-3 сайту в позиції -159/-151 і С/ЕВР сайту в позиції -143/-137, між якими знаходиться регуляторний елемент ІL6. Наслідком цього стає зниження ІL6-індукованої активності промотора гена *FGB* і зниження синтезу фібриногену, тобто наявність генотипу -148ТТ водночас є про- та антикоагулянтним чинником. Можна припустити, що збільшення вмісту фібриногену у плазмі крові спричинене цією однонуклеотидною заміною послідовності ДНК, зумовлює розвиток атеротромботичного ішемічного інсульту через утворення стану гіперкоагуляції в зоні розриву інтими над атеросклеротичною бляшкою та утворенням тромбу. При цьому процес запалення не активується настільки, щоб синтезований інтерлейкін-6 впливав на рівень фі-

бриногену. А у випадку розвитку внутрішньомозкового крововиливу передуючі події розриву патологічної судинної стінки вірогідно пов'язані з дією металопротеїназ і проапоптотичних білків, що суттєво активують синтез ІL6, і це може впливати на зниження рівня фібриногену та нездатності підтримання цілісності судини в місці ушкодження. Доказом різниці в синтезі фібриногену при різних типах ГПМК можуть бути дані українських учених, які показали, що рівень ІL6 у гострій фазі ішемічного інсульту всемоє нижчий за його рівень при геморагічному інсульті [7]. Зниження здатності ІL6 впливати на синтез фібриногену у носіїв мутантного алеля може бути чинником, який обтяжує розвиток геморагічного інсульту, оскільки фібриноген є фактором коагуляції та необхідний для відновлення пошкоджень ендотелію судин. Означені припущення потребують окремого дослідження для корегування протоколу лікування носіїв алеля ризику поліморфізму С-148Т.

Іншою різницею між двома типами інсультів стала взаємодія генів *FGB* і *MTRR*. Кажучи про окремих вклад кожного поліморфного локусу, треба відзначити протилежні значення рівня їх ентропії при різних типах інсульту. Якщо ентропія локусу А66G гена метіонін-синтази-редуктази при ішемічному інсульті становила 1,41 %, то при геморагічному інсульті вона виявилася вп'ятеро більшою. Для локусу С-148Т ця різниця мала протилежний напрямок. У випадку ішемічного інсульту спостерігали виражену синергічну взаємодію локусів, а у випадку геморагічного інсульту – тільки незалежний ефект.

Відомо, що поліморфізм А66G у чотири рази пригнічує каталітичну активність ферменту метіонін-синтази-редуктази, знижуючи інтенсивність фолатного метаболізму, зумовлюючи накопичення гомоцистеїну, який, своєю чергою, спричиняє пошкодження судинної стінки та активує систему згортання крові [8,9]. Крім того, китайські вчені, досліджуючи спонтанні аборти, виявили асоціацію генотипу 66GG зі зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [10], що є також передумовою розвитку серцево-судинних захворювань. ЛПВЩ здатні захищати ендотеліальні клітини від цитотоксичних ефектів ліпопротеїдів низької щільності шляхом пригнічення процесів перекисного окислення, котрі ініціюють останні [11]. Певна кількість досліджень також доводить асоціацію наявності генотипу 66GG із виникненням хромосомних аберацій одно- та дволанцюгових розривів через зниження синтезу тимідилатів і, як наслідок, помилкової вбудови урацилу у ДНК [12]. Відзначене може спричинити пошкодження структури ендотелію судин. Разом із підвищеним рівнем фібриногену, що зумовлений поліморфізмом С-148Т гена *FGB*, це може призводити до розвитку протромботичного стану, що пояснює синергічний ефект взаємодії цих локусів у випадку розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту. Проте сценарій подій для внутрішньомозкового крововиливу вірогідно зумовлений наявністю інших модульовальних механізмів реалізації генетичних варіантів заміни А66G, а це надалі треба з'ясувати.

Привертає увагу розподіл генотипів поліморфізму А2756G гена метіонін синтази (*MTR*) у групах випадків і групі порівняння. Статистичної різниці між групами в рамках цього дослідження не досягнуто через низьку

частоту виявлення мінорного алеля. Згідно з даними, що одержали, алелем ризику може стати алель дикого типу. Подібний розподіл отримали вчені львівського Інституту спадкових патологій НАМН України під час дослідження раку легень і крові [13]. Саме наявність алеля дикого типу поліморфізму A2756G асоціювалась із розвитком захворювання. Відомо, що наявність мінорного алеля асоціюється зі зниженням активності ферменту та гіпометилуванням ДНК [14]. Відповідно, наявність алеля дикого типу не порушує роботу ферменту та процес метилування ДНК. Можливо, цей феномен пов'язаний із впливом зовнішніх факторів. Харчування українців містить достатню кількість метіоніну, вітаміну B₁₂ і фолатвісних продуктів. У разі наявності алеля дикого типу поліморфізму A2756G може відбуватися накопичення метіоніну, що зумовлює гіперметилування ДНК і зниження експресії регуляторних генів – так зване «epigenetic silencing», що призводить до дисбалансу фізіологічних процесів [15]. Цей сценарій обов'язково потребує дальшого дослідження, оскільки від цього залежить тактика профілактики інсультів.

Детальне дослідження внеску відзначених генетичних складових стане основою обґрунтованого планування лікування та профілактики розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.

Висновки

1. Виявили асоціацію генотипу 1298CC гена *MTHFR* та -148CT гена *FGB* із ризиком розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту.

2. Виявили асоціацію генотипів 66AG і 66GG гена *MTRR* із ризиком розвитку інтракраніального геморагічного інсульту.

3. Значущою в розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту була дволокусна модель міжгенної взаємодії *MTRR* (rs1801133)/*FGB* (rs1800787).

4. Значущою в розвитку інтракраніального геморагічного інсульту була трилокусна модель міжгенної взаємодії *MTR* (rs1801394)/*MTHFR* (rs1801133)/*MTHFR* (rs1801131).

5. Генетичні складові розвитку різних типів інсульту мають певні відмінності, що треба враховувати для призначення обґрунтованого лікування або профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження з більшою кількістю випадків дасть можливість точніше з'ясувати зв'язок поліморфізму A2756G гена *MTR* із ризиком розвитку атеротромботичного ішемічного та інтракраніального геморагічного інсультів.

Враховуючи дані, що одержали, необхідно здійснити ширші дослідження для отримання статистично значущих результатів під час оцінювання міжгенної взаємодії поліморфних локусів генів *FGB*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Фінансування

Робота виконана за кошти держбюджету в межах наукової теми «Дослідити молекулярно-генетичні процеси при церебральних ішемічних і геморагічних ураженнях із метою оптимізації лікувальних заходів» (№ держреєстрації 0117U004272).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

Відомості про авторів:

Цимбалюк В. І., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, президент Національної академії медичних наук України, головний науковий співробітник відділення відновлювальної та функціональної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка

А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7544-6603](https://orcid.org/0000-0001-7544-6603)

Васильєва І. Г., канд. біол. наук, начальник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4321-5354](https://orcid.org/0000-0003-4321-5354)

Костюк М. Р., лікар-нейрохірург, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення патології судин голови та шиї, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6507-5914](https://orcid.org/0000-0002-6507-5914)

Чопик Н. Г., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1024-1556](https://orcid.org/0000-0003-1024-1556)

Галанта О. С., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9902-9916](https://orcid.org/0000-0002-9902-9916)

Цюбко О. І., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0138-4643](https://orcid.org/0000-0003-0138-4643)

Олексенко Н. П., старший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3267-4961](https://orcid.org/0000-0002-3267-4961)

Дмитренко А. Б., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0141-3697](https://orcid.org/0000-0002-0141-3697)

Макарова Т. А., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5203-450X](https://orcid.org/0000-0001-5203-450X)

Сніцар Н. Д., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3485-2426](https://orcid.org/0000-0002-3485-2426)

Information about authors:

Tsymbaliuk V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chief Researcher of the Department of Reconstructive and Functional Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vasylieva I. G., PhD, Head of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kostiuk M. R., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher of the Department of Vascular Pathology of the Neck, Head and Spinal Cord, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Chopyk N. G., PhD, Leading Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Galanta O. S., Research Assistant of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Tsiubko O. I., Research Assistant of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Oleksenko N. P., Senior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Dmytrenko A. B., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Makarova T. A., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Snitzar N. D., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Цымбалюк В. И., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, президент Национальной академии медицинских наук Украины, главный научный сотрудник отделения восстановительной и функциональной нейрохирургии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Васильева И. Г., канд. биол. наук, начальник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Костюк М. Р., врач-нейрохирург, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии сосудов головы и шеи, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Чопик Н. Г., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Галанта Е. С., научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Цюбоко О. И., науч. сотр. отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Олексенко Н. П., старший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Дмитренко А. Б., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Макарова Т. А., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Сницар Н. Д., младший научный сотрудник отдела нейробиохимии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Murthy P. S., Ashok A., Kiran J. Plasma Fibrinogen Levels in Acute Stroke in Tertiary Care Hospital, Warangal. *International journal of scientific study*. 2016. Vol. 4. Issue 5. P. 50-54.
- [2] Дослідження впливу поліморфного варіанта С148Т гена β-ланцюга фібриногену на режим дозування варфарину / І. В. Малиарчук, Н. Г. Горovenko, А. Р. Бабочкіна, Н. С. Осипенко. *Кровообіг та гемостаз*. 2014. № 1-2. С. 115-118.
- [3] Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Advances in genetics*. 2010. Vol. 72. P. 101-116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>
- [4] Россоха З. І., Кир'яченко С. П., Горovenko Н. Г. Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом генів MTHFR, MTRR, MTR1. *Медицинські перспективи*. 2018. Т. 23. № 2. С. 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943>
- [5] Fibrinogen beta-chain -C148T polymorphism is associated with increased fibrinogen, C-reactive protein, and interleukin-6 in

- patients undergoing coronary artery bypass grafting / E. Wypasek et al. *Inflammation*. 2012. Vol. 35. Issue 2. P. 429-435. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9332-6>
- [6] A hepatocyte nuclear factor-3 site in the fibrinogen beta promoter is important for interleukin 6-induced expression, and its activity is influenced by the adjacent -148C/T polymorphism / M. Verschuur et al. *The Journal of biological chemistry*. 2005. Vol. 280. Issue 17. P. 16763-16771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501973200>
 - [7] Баранова Е. В. Маркер воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 5. С. 45-48.
 - [8] Влияние генетических факторов на течение посттромботического синдрома нижних конечностей / П. Е. Калинин, И. А. Сучков, И. Н. Рудакова, А. А. Никифоров. *Новости хирургии*. 2016. Т. 24. № 2. С. 125-130. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.2.125>
 - [9] Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*. 2015. Vol. 14. P. 6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
 - [10] Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion / Z. Lin et al. *Lipids in health and disease*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 143. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1083-7>
 - [11] Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека / Е. И. Боровкова и др. *Вестник РАМН*. 2017. Т. 72. № 1. С. 5-10. <https://doi.org/10.15690/vramn764>
 - [12] The Role of Genetic Polymorphisms as Related to One-Carbon Metabolism, Vitamin B6, and Gene-Nutrient Interactions in Maintaining Genomic Stability and Cell Viability in Chinese Breast Cancer Patients / X. Wu et al. *International journal of molecular sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 7. P. 1003. <https://doi.org/10.3390/ijms17071003>
 - [13] The polymorphisms of genes involved in DNA methylation in patients with malignancies from West Ukraine / I. M. Dmytruk, H. V. Makukh, M. Y. Thyrcus, N. I. Kitsera. *Biopolymers and Cell*. 2016. Vol. 32. Issue 4. P. 279-288. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00092A>
 - [14] The association between methionine synthase A2756G polymorphism and hematological cancer: A meta-analysis / B. Wu et al. *Medicine*. 2017. Vol. 96. Issue 48. P. e7469. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007469>
 - [15] A high methionine, low folate and vitamin B6/B12 containing diet can be associated with memory loss by epigenetic silencing of netrin-1 / A. Kalani et al. *Neural regeneration research*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1247-1254. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251333>

References

- [1] Murthy, P. S., Ashok, A., & Kiran, J. (2016). Plasma Fibrinogen Levels in Acute Stroke in Tertiary Care Hospital, Warangal. *International journal of scientific study*, 4(5), 50-54.
- [2] Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Babochkina, A. R., & Osypenko, N. S. (2014). Doslidzhennia vplyvu polimorfnoho varianta S148T gena β-lantsiuha fibrynohenu na rezhym dozuvannia varfarynu [Investigation of the influence of C148T polymorphism of fibrinogen beta-chain gene on warfarin dosing]. *Krovoobih ta hemostaz*, (1-2), 115-118. [in Ukrainian].
- [3] Moore, J. H. (2010). Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Advances in genetics*, 72, 101-116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380862-2.00005-9>
- [4] Rossokha, Z. I., Kyriachenko, S. P., & Gorovenko, N. G. (2018). Porivnialna otsinka modelei henetychnoho ryzyku reproductyvnykh rozladiv, zumovlenykh polimorfizmom heniv MTHFR, MTRR, MTR1 [Comparative evaluation of genetic risk models of reproductive disorders caused by MTHFR, MTRR, MTR1 gene polymorphism]. *Medychni perspektyvy*, 23(2), 85-91. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133943> [in Ukrainian].
- [5] Wypasek, E., Stepien, E., Kot, M., Plicner, D., Kapelak, B., Sadowski, J., & Undas, A. (2012). Fibrinogen beta-chain -C148T polymorphism is associated with increased fibrinogen, C-reactive protein, and interleukin-6 in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Inflammation*, 35(2), 429-435. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9332-6>
- [6] Verschuur, M., de Jong, M., Felida, L., de Maat, M. P., & Vos, H. L. (2005). A hepatocyte nuclear factor-3 site in the fibrinogen beta promoter is important for interleukin 6-induced expression, and its activity is influenced by the adjacent -148C/T polymorphism. *The Journal of biological chemistry*, 280(17), 16763-16771. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501973200>
- [7] Baranova, Ye. V. (2014). Marker vospaleniya u bol'nykh s razlichnymi tipami mozgovykh insultov [Marker of inflammation in patients with different types of cerebral strokes]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, (5), 45-48. [in Russian].
- [8] Kalinin, R. E., Suchkov, I. A., Rudaikova, I. N., & Nikiforov, A. A. (2016). Vliyanie geneticheskikh faktorov na techenie posttromboticheskogo sindroma nizhnikh konechnostei [Influence of Genetic Factors

- on the Course of Postthrombotic Syndrome of the Lower Limbs]. *Novosti Khirurgii*, 24(2), 125-130. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2016.2.125> [in Russian].
- [9] Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*, 14, Article 6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
- [10] Lin, Z., Li, Q., Sun, Y., Huang, J., Wang, W., Fu, J., Xu, J., & Zeng, D. (2019). Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion. *Lipids in health and disease*, 18(1), Article 143. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1083-7>
- [11] Borovkova, E. I., Antipova, N. V., Korneenko, T. V., Shakhparonov, M. I., & Borovkov, I. M. (2017). Paraoksonaza: universal'nyi faktor antioksidantnoi zashchity organizma cheloveka [Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body]. *Vestnik RAMN*, 72(1), 5-10. <https://doi.org/10.15690/vramn764> [in Russian].
- [12] Wu, X., Xu, W., Zhou, T., Cao, N., Ni, J., Zou, T., Liang, Z., Wang, X., & Fenech, M. (2016). The Role of Genetic Polymorphisms as Related to One-Carbon Metabolism, Vitamin B6, and Gene-Nutrient Interactions in Maintaining Genomic Stability and Cell Viability in Chinese Breast Cancer Patients. *International journal of molecular sciences*, 17(7), Article 1003. <https://doi.org/10.3390/ijms17071003>
- [13] Dmytruk, I. M., Makukh, H. V., Thyrcus, M. Y., & Kitsera N. I. (2016). The polymorphisms of genes involved in DNA methylation in patients with malignancies from West Ukraine. *Biopolymers and Cell*, 32(4), 279-288. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00092A>
- [14] Wu, B., Liu, K., Yang, J. P., Hu, Y., Zhang, J., & He, J. X. (2017). The association between methionine synthase A2756G polymorphism and hematological cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 96(48), Article e7469. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007469>
- [15] Kalani, A., Chaturvedi, P., Kalani, K., Kamat, P. K., & Chaturvedi, P. (2019). A high methionine, low folate and vitamin B6/B12 containing diet can be associated with memory loss by epigenetic silencing of netrin-1. *Neural regeneration research*, 14(7), 1247-1254. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251333>