

© О. І. Матлай

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

О. І. Матлай

**АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ С677Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА N⁵,N¹⁰-
МЕТІЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ (MTHFR) З ІШЕМІЧНИМ
АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ**

Сумський державний університет (м. Суми)

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровонесних судин», № держ. реєстрації 91. 01. 01. 11-12.

Вступ. З кожним роком статистика констатує зростання показників захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, і в першу чергу, таких як інсульт та інфаркт міокарда. Частота інсульту залежить від віку, статі, регіону проживання, і варіює в межах 150 – 200 випадків на 100 тис. населення [3].

Найбільш частою причиною тромбоемболічного ураження судинної системи мозку є атеротромбоз – генералізований і прогресуючий процес, що залежить від еволюції атеросклеротичних змін у судинах [7]. Принципово важливою ланкою патогенезу атеросклерозу та його ускладнень є ендотеліальна дисфункція (ЕД) [2]. Однією з причин, що викликають хронічне пошкодження ендотелію, може бути несприятливий вплив надлишку гомоцистеїну. Ключовим серед ферментів, які впливають на рівень гомоцистеїну є N⁵,N¹⁰-метілентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), яку кодує ген MTHFR. Одним з клінічно значущих поліморфізмів гена MTHFR є варіант, при якому відбувається заміна амінокислотного залишку аланіну на залишок валіну в сайті зв'язування фолату (поліморфізм С677Т (Ala222Val) гена MTHFR) [1, 5, 18].

Мета дослідження – провести аналіз асоціації алельного поліморфізму гена MTHFR, С677Т (rs 1801133) з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) в осіб різної статі.

Об'єкт і методи дослідження. Для аналізу використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – 64,7±0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів (36,3% жінок і 63,7% чоловіків), середній вік склав 76,7±0,93 роки. Ці групи не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі (P = 0,294 за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої (76,7±0,93 роки) був істотно вищим, ніж другої (P < 0,001).

Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [4], на підставі

анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних КТ-дослідження головного мозку. У групі контролю відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску.

Визначення С677Т (rs 1801133) поліморфізму гена MTHFR проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі – 20 °С. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт С677Т поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' GTCATCCCTATTGGCAGGTTAC3' і зворотного (antisense) – 5' CTGAGAGGAGATCTGGGAAGAA 3'. Праймери було синтезовано фірмою "Metabion" (Німеччина). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази («Ферментас», Литва), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента, що містив стартову ділянку, складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °С (45 с) і елонгація – 72 °С (1 хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°С протягом 20 годин з 3 ОД рестриктази HinfI («Thermo Scientific», США) у буфері R такого складу: 10 мМ тріс-НCl (рН 8,5), 10 мМ MgCl₂, 100 мМ KCl, 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 677 позиції гена MTHFR цитозину перешкоджає рестрикції, а при його заміні на тимін рестриктаза розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 334 пари азотистих основ) на два фрагменти – 241 і 93 пари основ (**рис. 1**).

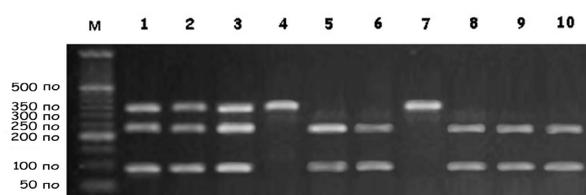


Рис. 1. Результати рестрикційного аналізу С677Т поліморфізму гена МТНFR. М – маркер молекулярної маси (по – пари нуклеїнових основ); доріжки 4, 7 відповідають С/С – генотипу; доріжки 1, 2, 3 – С/Т – генотипу; 5, 6, 8, 9, 10 – Т/Т – генотипу.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена МТНFR після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення. Генотипування хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за С677Т поліморфізмом гена МТНFR дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом і за статтю.

На **рис. 2** наведено частоту виявлення різних алельних варіантів даного поліморфізму у пацієнтів, що були об'єктом дослідження. Так, встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) складає 52,4%, 35,9% і 11,8%, а в контрольній групі – відповідно 46,0%, 48,4%, 5,6%. При цьому відмінності в розподілі частот зазначених генотипів між групою хворих з ІАТІ та контрольною групою були статистично достовірними ($P = 0,044$).

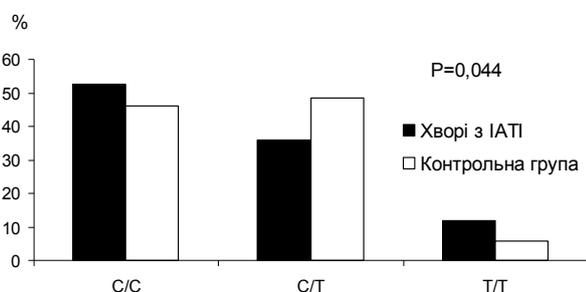


Рис. 2. Частота алельних варіантів гена МТНFR за поліморфізмом С677Т у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (чорні стовпчики) і в контрольній групі (білі стовпчики). Р – статистична значимість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона.

Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму С677Т за статтю у досліджуваних пацієнтів наведено в **табл. 1**.

З поданих даних витікає, співвідношення варіантів даного поліморфізму в осіб чоловічої статі є різним у хворих з ІАТІ та в контролі ($P = 0,011$).

Таблиця 1

Вплив С677Т поліморфізму гена МТНFR на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) в осіб жіночої і чоловічої статі

Генотип	Жінки		Чоловіки	
	Контроль	Інсульт	Контроль	Інсульт
С/С	27(60,0%)	37(51,4%)	30(38,0%)	52(53,0%)
С/Т	16(35,6%)	28(38,9%)	44(55,7%)	33(33,7%)
Т/Т	2(4,4%)	7(9,7%)	5(6,3%)	13(13,3%)
Разом	45(100%)	72(100%)	79(100%)	98(100%)
P	0,482		0,011	

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. Р – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

У чоловіків з ІАТІ частота гомозигот за мінорним («патологічним») алелем (Т/Т) була майже втричі вищою, ніж у контрольній групі. Всупереч цьому у жінок розподіл алельних варіантів С677Т поліморфізму не відрізнявся, якщо порівнювати хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи ($P = 0,482$).

У **табл. 2** представлено дані генотипування за С677Т поліморфізмом у жінок і чоловіків – окремо у хворих з ІАТІ і у пацієнтів без гострої церебральної патології.

Одержані результати свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статі у контрольній групі пацієнтів ($P = 0,061$), так й у хворих з цереброваскулярною патологією ($P = 0,677$). Аналіз же частоти ішемічних інсультів у жінок і чоловіків з різними варіантами генотипу за С677Т поліморфізмом показав наявність статистично значимих відмінностей між особами гетерозиготами жіночої і чоловічої статі (**табл. 3**). У жінок, носіїв С/Т генотипу, інсульт розвивається частіше майже вдвічі, ніж у чоловіків ($P = 0,028$).

Аналізуючи дослідження, направлені на вивчення зв'язку поліморфізму 677С → Т гена МТНFR з різними мультифакторіальними захворюваннями виявлено, що даний SNP пов'язаний принаймні з чотирма групами: серцево-судинними захворюваннями, патологією вагітності та дефектами ембріонального розвитку, онкологічними захворюваннями, нейрокогнітивними захворюваннями.

Першими, хто припустив, що гомозиготний генотип (ТТ) МТНFR 677С → Т-варіанту може бути фактором ризику для серцево-судинних захворювань був Kang S. S. et al. [6, 9, 14 – 17]. Gardemann A. et al. вивчаючи МТНFR 677С → Т підтвердили залежність наявності генотипу (ТТ) з високим ризиком

Таблиця 2
Частота генотипів за С677Т поліморфізмом гена МТНFR у жінок і чоловіків у контрольній групі і в хворих з ішемічним інсультом

Генотип	Контроль		Інсульт	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
С/С	27(60,0%)	30(38,0%)	37(51,3%)	52(53,0%)
С/Т	16(35,6%)	44(55,7%)	28(39,0%)	33(33,7%)
Т/Т	2(4,4%)	5(6,3%)	7(9,7%)	13(13,3%)
Разом	45(100%)	79(100%)	72(100%)	98(100%)
P	0,061		0,677	

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

Таблиця 3
Частота ішемічних інсультів у жінок і чоловіків з різними варіантами генотипу за С677Т поліморфізмом гена МТНFR

	С/С		С/Т		Т/Т	
	Інсульт (-)	Інсульт (\pm)	Інсульт (-)	Інсульт (\pm)	Інсульт (-)	Інсульт (\pm)
Жінки	27 (47,4%)	37 (41,6%)	16 (26,7%)	28 (45,9%)	2 (28,6%)	7 (35,0%)
Чоловіки	30 (52,6%)	52 (58,4%)	44 (73,3%)	33 (54,1%)	5 (71,4%)	13 (65,0%)
Разом	57	89	60	61	7	20
P	0,491		0,028		0,756	

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

розвитку коронарного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарду [13]. Вивчення молодих чоловіків Ізраїлю продемонстрували більш високу поширеність гомозиготного МТНFR 677Т у хворих з гострим інфарктом міокарду [11]. Досліджуючи популяцію жінок в постменопаузі Roest M. et

al. виявили, що МТНFR 677 С/Т поліморфізм пов'язаний з незначним зниженням ризику інсульту, в той час не було ніякого зв'язку між МТНFR 677 С/Т поліморфізмом та тромбозом глибоких вен. [16]. Isordia-Salas у своїх роботах доводить, що Т алель поліморфізму С677Т гена МТНFR являє собою незалежний фактор ризику для ішемічного інсульту осіб молодого віку мексикансько-метиського населення [12]. В українській популяції аналіз, проведений Tatarskyu P. F. et al. виявив асоціацію С677Т поліморфізму з ішемічним інсультом у жінок [8].

Таким чином, у виконаній нами роботі проаналізовано асоціацію С677Т поліморфізму гена МТНFR з гострими порушеннями мозкового кровообігу і виявлено зв'язок досліджуваного генетичного чинника з розвитком ІАТІ в осіб чоловічої та жіночої статі в українській популяції.

Висновки. Існує зв'язок між поліморфізмом С677Т гена МТНFR з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб жіночої і чоловічої статі в українській популяції. Чоловіки, носії Т/Т- варіанту цього гена та жінки-гетерозиготи (С/Т) мають більший ризик розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.

Перспективи подальших досліджень. Наведені вище дані ще раз маркують необхідність подальших досліджень у даному напрямку з метою виявлення нових поліморфних варіантів генів-кандидатів серцево-судинних захворювань, а саме ішемічного атеротромботичного інсульту

Література

1. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / В. М. Шмелева, С. И. Капустин, М. Н. Блинов [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2003. – № 3. – С. 28-34.
2. Гомазков О. А. Эндотелий – «эндокринное дерево» / О. А. Гомазков // Природа. – 2000. – № 5. – С. 38-46.
3. Міщенко Т. С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 3. – С. 2-9.
4. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.
5. Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage / N. Botto, M. G. Andreassi, S. Manfredi [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 11, №9. – P. 671-678.
6. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease / H. Morita, J. Taguchi, H. Kurihara [et al.] // Circulation. -1997. – Vol. 95. – P. 2032-2036.
7. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman [et al.] // JAMA. – 2006. –Vol. 295 (2). – P. 180-9.
8. Ischemic stroke in Ukrainian population: possible involvement of the F2 G20210A, F5 G1691A and MTHFR C677T gene variants / P. F. Tatarsky, A. M. Kucherenko, S. A. Kravchenko [et al.] // Biopolymers and Cell. -2010. – Vol. 26, №4. – P. 299-305.
9. Kang S. S. Genetic and nongenetic factors for moderate hyperhomocysteinemia / S. S. Kang, P. W. Wong // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 119. – P. 135-138.
10. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C/T genotype and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women / M. Roest, T. van der Schouw Yvonne, E. Grobbee Diederick [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 153. – P. 673-9.

11. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males / A. Inbal, D. Freimark, B. Modan [et al.] // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 7. – P. 2186-2190.
12. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young mexican-mestizo population / I. Isordia-Salas, F. Barinagarrementerna-Aldatz, A. Leacos-Miranda [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2010. – Vol. 29. – P. 454-459.
13. The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease / A. Gardemann, H. Weidemann, M. Philipp [et al.] // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 20. – P. 584-592.
14. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia / A. M. Engbersen, D. G. Franken, G. H. Boers [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 56. – P. 142-150.
15. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease / S. S. Kang, E. L. Passen, N. Ruggie [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 1463-1469.
16. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease / S. S. Kang, P. W. K. Wong, A. Susmano [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1991. – Vol. 48. – P. 536-545.
17. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease / S. S. Kang, P. W. Wong, J. M. Zhou [et al.] // Metabolism. – 1988. – Vol. 37. – P. 611-613.
18. Voetsch B. Genetic determinants of arterial thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 216-229.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ С677Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ (MTHFR) З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ

Матай О. І.

Резюме. Представлено результати визначення С677Т (rs1801133) поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) та 124 індивідумів без цієї патології (контрольна група). Встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) складає 52,4%, 35,9% і 11,8% (у контрольній групі – відповідно 46,0%, 48,4%, 5,6%, $P = 0,044$ за χ^2 -критерієм). Чоловіки, носії Т/Т-варіанту цього гена та жінки-гетерозиготи (С/Т) мають більший ризик розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту.

Ключові слова: метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), алельний поліморфізм, ішемічний інсульт.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

АНАЛИЗ СВЯЗИ С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ (MTHFR) С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЛИЦ РАЗНОГО ПОЛА

Матлай О. И.

Резюме. Представлены результаты определения С677Т (rs1801133) полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 индивидуумов без этой патологии (контрольная группа). Установлено, что у больных с ИАТИ соотношение гомозигот по основному аллелю (С/С), гетерозигот (С/Т) и гомозигот по минорному аллелю (Т/Т) составляет 52,4%, 35,9% и 11,8% (в контрольной группе – соответственно 46,0%, 48,4%, 5,6%, $P = 0,044$ по χ^2 -критерию). У мужчин, носителей Т/Т-варианта этого полиморфизма и женщин-гетерозигот (С/Т) риск развития ишемического атеротромботического инсульта выше.

Ключевые слова: метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), алельный полиморфизм, ишемический инсульт.

UDC 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

Analysis of the Connection C677T Polymorphism Metilentetrahydrofolat reductase Gene (MTHFR) with Atherothrombotic Ischemic Stroke in Individuals of Both Sexes

Matlay O. I.

Abstract. Every year statistics notes the increasing morbidity and mortality as the result of cardiovascular disease such as stroke and myocardial infarction in the first place. Stroke depends on age, sex, region of residence, and varies from 150 – 200 cases per 100 000 of population. The most common cause of vascular brain tromboinclusive lesions is Atherothrombosis – generalized and progressing process that depends on the evolution of atherosclerotic changes in vessels. Principally the important role in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications is endothelial dysfunction. One of the causes of chronic endothelial damage may be negative effects of excess homocysteine. The key enzymes that affect the homocysteine level is N⁵,N¹⁰- metilentetrahydrofolat reductase (MTHFR), that encodes a gene MTHFR. One of clinically relevant polymorphisms MTHFR gene is an option in which the amino acid residue substitution of alanine for valine residue in folate binding site (polymorphism C677T (Ala222Val) gene MTHFR, rs1801133). As the result of mutations a variant of the enzyme with a termolability threshold 55 ° C is produced, which has twice reduced activity.

The *aim* of our study was to analyse communication polymorphism C677T MTHFR gene with atherothrombotic ischemic stroke in two sexes of Ukrainian population. For analysis venous blood of 170 patients with atherothrombotic ischemic stroke (42,4% women and 57,6% men) aged 40 to 85 years (mean age – $64,7 \pm 0,73$ years) who were on the records in the outpatient department Sumy clinical Hospital №5 was used. The control group consisted of 124 patients (36,3% women and 63,7% men), average age was $76,7 \pm 0,93$ years. The groups did not differ in the ratio of two sexes ($P = 0,294$ for the χ^2 -test), but the average age of the first group ($76,7 \pm 0,93$ years) was significantly higher than of the second one ($P < 0,001$). C677T polymorphism was determined by polymerase chain reaction, followed by restriction fragment length analysis. The results have been statistically worked on by using the new Excel 2000. Statistical significance of differences was determined by χ^2 and t-test. Pathogenetic variant of stroke was determined according to the criteria TOAST, based on the anamnestic data and clinical features of the disease, ultrasound Doppler data of major arteries of the head, ECG. Ischemic stroke character was determined with the help of history and clinical information of the disease given by CT brain study.

Genotyping of patients with atherothrombotic ischemic stroke and the comparison of the data with the results of restriction analysis in the control group made it possible to reveal that patients with atherothrombotic ischemic stroke ratio of homozygotes for the major allele (C/C), heterozygotes (C/T) and homozygotes for the minor allele (T/T) is 52,4%, 35,9% and 11,8%, while in the control group – respectively 46,0%, 48,4%, 5,6%. The differences in the distribution of the frequency of these genotypes between the group of patients with atherothrombotic ischemic stroke and control groups were statistically true ($P = 0,044$). The Ratio of options of the same polymorphism in women and men with atherothrombotic ischemic stroke and without this disease showed the following – Women had the distribution-C / C – 51,4%, C / T – 38,9%, T / T – 9,7% (in the control group, respectively 60,0%, 35,6%, 4,4%), $P = 0,028$, respectively among men – 53,0%, 33,7%, 13,3% (38,0%, 55,7%, 6,3%), $P = 0,011$. So, in Ukraine, namely in the Sumy region, the male population who hold T/T- variant of this gene and female heterozygous (C/T) have a higher risk of atherothrombotic ischemic stroke.

Key words: metilentetrahydrofolatreductase (MTHFR), allelic polymorphism, ischemic stroke.

Рецензент – проф. Дубінін С. І.

Стаття надійшла 3. 02. 2014 р.