

ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗУ, МЕТІОНІНСИНТАЗУ, БЕТАЇН-ГОМОЦИСТЕЇН S-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗУ ТА ЦИСТАТІОНІН БЕТА-СИНТАЗУ НА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(огляд літератури)

Строкіна І.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3873-1111>
Моторна Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7038-755X>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

irene-strokina@ukr.net

Ціль: проаналізувати вплив одонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують метилентетрагідрофолат редуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту за допомогою аналітичного огляду англійської літератури за період 1993 - 2025.

Матеріали та методи. Огляд літератури проводили відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для систематичних оглядів. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: пошук джерел англійської літератури за період 01.01.1993 – 22.07.2025 за ключовими словами methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68 за допомогою медичної наукової баз Pubmed.

Результати. SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR, спричинює підвищений рівень гомоцистеїну та асоційованим з серцево-судинними захворюваннями. Аallel 677T SNP rs1801133 є фактором ризику ішемічного інсульту, ішемічної хвороби серця та гіпергомоцистенемії, при цьому рівень гомоцистеїну у гомозигот 677TT був значно вищий за такий у носіїв генотипів 677CT та 677CC, у тому числі у здорових людей. Мінорні монозиготи 677TT мали значно вищий ризик ішемічного інсульту та ішемічної хвороби серця порівняно з носіями генотипу 677CC. Зв'язок між SNPs rs1801131 MTHFR, SNP rs1805087 кодує MS, рівнем гомоцистеїну та ризиком інсульту, є більш дискусійним. SNP rs3733890 гену, що кодує BHMT асоційований з гіпергомоцистенемією. Серед SNPs гену, що кодує CBS, є такі, що збільшують або зменшують рівень гомоцистеїну, деякі дослідження заперечують такий вплив.

Висновок. Відповідно до літературних джерел, можна вважати доведеним роль SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR у виникненні гіпергомоцистенемії, існує кореляція з ризиком виникнення інсульту та деяких інших захворювань серцево-судинної системи. У англійській науковій літературі відсутні дані впливу SNPs генів, що кодують MTHFR, MS, BHMT та CBS на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту по українській популяції.

Ключові слова (MeSH): ішемічний інсульт; гомоцистеїн; одонуклеотидний поліморфізм; метилентетрагідрофолат редуктаза; метіонінсинтаза; бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза; цистатіонін бета-синтаза; фактори ризику.

Актуальність. Ішемічний церебральний інсульт є мультифакторним полігенним захворюванням [1, 2]. Численні дослідження присвячені ролі різноманітних поодиноких нуклеотидних поліморфізмів (SNPs) у виникненні ішемічного церебрального інсульту [3-8], серед яких SNPs генів запалення [9-11] та генів, що впливають на рівень гомоцистеїну [1, 12-15].

Загальновідомо, що гомоцистеїн – непротейнова амінокислота, що утворюється з метіоніну та є гомологом амінокислоти цистеїну. Рівень гомоцистеїну є значним прогностичним критерієм виникнення кардіоваскулярних захворювань [16]. Високий рівень гомоцистеїну є незалежним фактором ризику атеросклерозу та атеротромбозу [17-19], що, у свою чергу, може призвести до ішемічного церебрального інсульту, зокрема, гіпергомоцистенемія корелювала з інсультом у дослідженнях Masud R. et al. [1]. Гомоцистеїн пошкоджує ендотеліальні клітини судин, спричинює посилену проліферацію клітин гладеньких м'язів судини [17, 19] та оксидативний стрес у судинній системі [13].

У свою чергу, генетичною основою гіпергомоцистенемії вірогідно є SNPs генів ферментів, що приймають участь у реметилювання гомоцистеїну до метіоніну та його транссульфурації до цистеїну, серед яких найбільш значущими є метилентетрагідрофолатредуктаза (Methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR), метіонінсинтаза (methionine synthase, MS), бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза (betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT) та цистатіонін бета-синтаза (cystathionine beta synthase, CBS) [18, 20, 21].

Найбільш досліджений вплив SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR, на рівень гомоцистеїну [18, 22-29], підтверджена його кореляція з ризиком виникнення інсульту [1, 12, 14], проте кількість робіт недостатня. Вплив SNP rs1801131 MTHFR та SNPs генів, що кодують MS, BHMT, CBS на рівень гомоцистеїну та ризик інсульту вивчені менш, дані недостатні або суперечливі [1, 12, 14, 18, 26, 28-33]. Дослідження SNPs, що впливають

на рівень гомоцистеїну та є факторами ризику інсульту, має практичне значення та дозволить встановити генетичні ризики зазначених станів.

Ціль: проаналізувати вплив одонуклеотидних поліморфізмів генів, що кодують метилентетрагідрофолат редуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу на рівень гомоцистеїну та ризик виникнення інсульту за допомогою аналітичного огляду англійської літератури за період 1993 -2025.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд літератури проводили відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 [34] для систематичних оглядів. Інформаційні джерела та стратегія пошуку: пошук джерел англійської літератури за період 01.01.1993 – 22.07.2025 за ключовими словами methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68 за допомогою медичної наукової баз Pubmed, як такої, що містить джерела з науково-обґрунтованими результатами експериментальних та клінічних досліджень. Також використовували бази NCBI (National Center for Biotechnology Information) та GWAS (Genome-Wide Association Studies) Catalog для верифікації деяких SNPs. До роботи включалися первинні оригінальні дослідження, огляди літератури, метаналізи, виключалися джерела, де були протиріччя між результатами та висновками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до класифікації TOAST (Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), церебральний ішемічний інсульт має 5 основних патогенетичних підтипів [35] та різноманітну етіологію [36], тому пошук його генетичних причин має бути зосередженим не

тільки на випадках інсульту, що виник, а й на більш широкому спектрі патологій серцево-судинної системи, які у подальшому можуть призвести до інсульту та є факторами ризику.

Концентрація гомоцистеїну регулюється двома основними шляхами – реметилування назад до метіоніну та транссульфурація до цистеїну [17]. У реметилуванні до метіоніну та транссульфурації гомоцистеїну до цистеїну приймають участь декілька ферментів метіонінового та фолатного циклів [18, 37, 21], проте у виникненні гіпергомоцистенемії найбільш істотними вважаються SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (Methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR), цистатіонін бета-синтазу (cystathionine beta synthase CBS), метіонінсинтазу (methionine synthase MS) [18, 20] та бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансфераза (betaine-homocysteine S-methyltransferase BHMT) [21].

MTHFR – фермент фолатного циклу, що грає критичну роль у метаболізмі фолату та гомоцистеїну, здійснює перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату до 5-метилтетрагідрофолату. Даний процес є суттєвим для перетворення гомоцистеїну на метіонін. Генетичні варіації гену, що кодує MTHFR можуть призвести до зниженої ферментної активності та підвищеного рівню гомоцистеїну [1].

Найбільш досліджені два SNPs гену, що кодує MTHFR - rs1801133 (з заміною С на Т у позиції 677), та rs1801131 (з заміною А на С у позиції 1298) [18]. Для rs1801133 існують алелі 677С, якій є нормальним алелем («дикий тип») та 677Т, мінорний або мутантний алель. Зазначене дає можливі генотипи 677СС, 677СТ або 677ТТ. Для rs1801131 відповідно алелі 1298А («дикого типу») та 1298С (мутантна) та генотипи 1298АА, 1298АС та 1298СС.

Для SNP rs1801133 заміна цитозину на тимін у позиції 677 у екзоні 4 призводить до заміщення аланіну на валін у положенні 222 в каталітичному домені MTHFR [38, 39]. Алель 677Т кодує термолабільний фермент зі зниженою активністю та зниженою спорідненістю до його кофактору FAD (flavine-adenine-dynucleotide) [13, 15], тому

припускають, що гомозиготи 677ТТ мають підвищений рівень гомоцистеїну, тому що він не може бути метильованим до метіоніну [39].

Для SNP rs1801131 заміна аденіну на цитозин у позиції 1298 призводить до заміщення глютамінової кислоти на аланін у положенні 429 амінокислотної послідовності ферменту MTHFR [15]. Yamada K. et al. [15] зазначає, що біохімічні властивості білка Glu429Ala не відрізняються від білка «дикого» типу.

Алель 677Т SNP rs1801133 є фактором ризику ішемічного інсульту [1, 12, 14], ішемічної хвороби серця [28], та гіпергомоцистенемії [1, 18, 22 -25, 28], при цьому рівень гомоцистеїну у гомозигот 677ТТ був значно вищий за такий у носіїв генотипів 677СТ та 677СС [25, 27, 29], у тому числі у пацієнтів, що страждали на гіпертензію [22], розшарування аорти [23], тромбози [18] та ожиріння [24], мінорні монозиготи 677ТТ мали значно вищий ризик ішемічного інсульту [14] та ішемічної хвороби серця [28] порівняно з носіями генотипу 677СС. Raghubeer S. та Matsha T.E. [38] вважають зазначений поліморфізм асоційованим з серцево-судинними захворюваннями [38]. Навіть у здорових людей генотип 677ТТ призводить до збільшення гомоцистеїну [29, 33].

В той же час існують протилежні дані щодо ролі поліморфізму rs1801133 MTHFR у підвищенні гомоцистеїну. Так, Bahadır A. et al. [40] констатує відсутність різниці у носіїв генотипів 677СС, 677СТ, 677ТТ за рівнем гомоцистеїну у хворих на діабет [40].

Зв'язок між іншим поліморфізмом гену, що кодує MTHFR , rs1801131, та рівнем гомоцистеїну та захворюваннями, що пов'язані з високим рівнем гомоцистеїну, є більш дискусійним. У дослідженнях Paradkar M.U. et al. [18] алель 1298С SNP rs1801131 не був значно асоційований з підвищенням гомоцистеїну у пацієнтів з тромбозами [18], Masud R et al. [1] не знайшли асоціації між SNP rs1801131 та інсультом [1]. В той же час існує протилежна точка зору – алель 1298С є фактором ризику ішемічного інсульту [12, 14] та ішемічної хвороби серця [28], при цьому ризик розвитку ішемічного інсульту та ішемічної хвороби

серця у мінорних гомозигот 1298CC був значно вищий порівняно з гомозиготами 1298AA [14, 28]. Нарешті, Weiberg I. et al. [25] повідомляє про знижену активність MTHFR у носіїв SNP 1298C у локусі rs1801131, проте це зниження було меншого ступеню порівняно з носіями SNP 677T у локусі rs1801133 [25]. Зазначений поліморфізм був асоційований з гіперцистенемією [28, 30], яка корелювала з ішемічною хворобою серця [28].

Оскільки біохімічні властивості мутантного білка, що синтезується внаслідок заміни цитозину на тимін у позиції 1298 rs1801131 не відрізняються від білка «дикого» типу [15], теоретично різниці у активності ферменту не повинно бути. Зазначено пояснює відсутність асоціації між зазначеним SNP та рівнем гомоцистеїну та ризиком інсульту. У той же час, Liang S. et al. [30] повідомляє про знижену активність мутантного білка [30].

MS грає значну роль у метаболізмі гомоцистеїну як ключовий фермент реметилювання [18]. Ген, що кодує MS має декілька поліморфізмів, з яких SNP rs1805087 (з заміною A на G у позиції 2756 є найбільш розповсюдженим. Зазначена заміна аденіну на гуанін у гені призводить до заміщення аспарагінової кислоти гліцином у молекулі ферменту [18].

Для rs1805087 існують алелі 2756A (нормальний алель «дикого типу») та 2756G (мутантний), що дає можливі генотипи 2756AA, 2756AG або 2756GG.

Дані про вплив зазначеного поліморфізму на рівень гомоцистеїну є суперечливими: Paradkar M.U. et al. [18] не знайшли зв'язку між SNP MS rs1805087 та підвищеним рівнем гомоцистеїну у пацієнтів з тромбозами, водночас, Mialovytska O. та Nebor Y. [14] повідомляють про статистично значущий високий рівень гомоцистеїну у носіїв мутантного монозиготного генотипу 2756GG порівняно з носіями генотипу 2756AA [14]. Masud R. та Baqai H.Z. [28] теж вказують на зв'язок генотипу та гомоцистеїну, який був низьким у монозигот «дикого» типу та збільшений у мутантних гомозигот та асоційований з ішемічною хворобою серця [28].

Встановлено подвійний генетичний ризик збільшення гомоцистеїну у здорових людей, які є одночасно носіями генотипів 2756GG або 2756AG у гені, що кодує MS та 677TT гену, що кодує MTHFR [33], тобто гомозиготи по мінорному (мутантному) алелю SNP rs1801133 гену MTHFR з одночасною гомозиготністю по мінорному алелю SNP rs1805087 гену MS або гетерозиготи SNP rs1805087 гену MS.

Суперечливою є також точка зору про роль SNP rs1805087 (A2756G) гену, що кодує MS, у виникненні інсульту. Зазначений SNP не був асоційований з інсультом [1], водночас Mialovytska O. та Nebor Y. [14] повідомляють про збільшений ризик інсульту у носіїв гомозиготного генотипу по мінорному алелю – 2756GG порівняно з носіями генотипу 2756AA., є дані про збільшений ризик ішемічної хвороби серця у носіїв мутантного монозиготного генотипу та у гетерозигот. [28].

У реметилюванні гомоцистеїну до метіоніну також приймає участь ВНМТ. Відомі SNPs гену, що кодує ВНМТ [21, 41], серед яких у контексті дослідження заслуговує на увагу SNP rs3733890, де у позиції 742 гуанін замінений на аденін (742G>A) [41], що призводить до заміни аргініну глютаміном у кодоні 239 [41]. Зазначений поліморфізм може сприяти легеневому тромбоемболізму [21] та асоційований з гіпергомоцистенемією [26, 30]. Clifford A.J. et al. [31] зазначає про існування залежності рівню гомоцистеїну від генотипу у здорових людей, при цьому гомоцистеїн був найнижчий у носіїв «дикого» гомозиготного генотипу та найвищий у носіїв мутантного гомозиготного генотипу. У гетерозигот рівень гомоцистеїну сягав значень менш за такої у мутантних гомозигот та більш за гомозигот «дикого» типу [31].

Ми не знайшли даних про зв'язок SNP rs3733890 гену, що кодує ВНМТ та інсульту та інших серцево-судинних захворювань за останні 10 років.

CBS – це цитозольний гомотетрамер. Як важливий фермент, що впливає на рівень гомоцистеїну, CBS відіграє вирішальну роль у шляху транссульфурації, що дозволяє перетворювати гомоцистеїн на цистатіонін.

[32]. Ген, що кодує CBS, має численні однонуклеотидні поліморфізми, проте найбільш дослідженими є rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 та 844ins68.

У SNP rs5742905 у позиції 833 тимін замінений на цитозин (T833C), що призводить до заміни амінокислоти треоніну на амінокислоту ізолейцин у положенні 278 у ферменті. [32]. Т алель є нормального («дикого») типу, С алель є мутантним. У дослідженні Ding R et al. [32] на базі мета-аналізу була показана кореляція між С алелем зазначеного SNP та інсультом та підвищеним рівнем гомоцистеїну [32]. Зазначеному протирічать дослідження Paradkar M.U. et al. [18], де CBS T833C поліморфізм не був значно асоційованим зі збільшенням гомоцистеїну [18].

SNP rs2851391 та rs234713 були пов'язані з підвищеним рівнем гомоцистеїну, скоригованим на рівень фолієвої кислоти [30].

Згідно дослідженням Hsu F.C. et al. [42], у хворих на повторний гострий ішемічний інсульт, рівень гомоцистеїну після навантаження метіоніном залежав від генотипу. Для SNP rs2851391 (G/A), де G – «дикий» алель, А – мутантний рецесивний, гомоцистеїн після навантаження метіоніном був найменший у гомозигот дикого типу G/G, більш у гетерозигот A/G та найбільший у мутантних гомозигот A/A [42], що свідчить про знижену активність ферменту у носіїв мутантного алелю та нормальну активність у носіїв «дикого» типу. Для SNPs rs 11701048 (G/A), rs 9982015 (A/G), rs 234709(G/A) та rs6586282 (G/A) спостерігалось протилежне – рівень гомоцистеїну після навантаження метіоніном був найбільший у гомозигот «дикого» типу та найменший у мутантних гомозигот, у гетерозигот гомоцистеїн був більш за такої у мутантних гетерозигот, але набував менше значення порівняно з гомозиготами «дикого» типу [42]. Зазначене дозволяє припустити збільшену експресію білка ферменту внаслідок мутації у SNPs rs 11701048 (G/A), rs9982015 (A/G), rs234709(G/A) та rs6586282 (G/A). У дослідженні Kruger W.D. et al. [43] мутантний рецесивний алель SNP

rs234709 був пов'язаний зі зменшеним ризиком ішемічної хвороби серця та підвищеною чутливістю до знищуючого впливу фолієвої кислоти на рівень гомоцистеїну [43], що корелює з даними Hsu F.C. et al. [42]. Стосовно SNP rs6586282 існує протилежна точка зору. Так, у дослідженнях Chmurzynska A. et al. [44] зазначений поліморфізм не впливав на рівень гомоцистеїну. Є також дані про інший SNP CBS 844ins68, якій теж пов'язують зі зниженням рівню гомоцистеїну [33, 29]. Алель CBS 844ins68 містить вставку 68 пар основ в екзоні 8 [45]. Tsai M.Y. et al. [46] показали, що вставка 68 пар основ генерує альтернативний сайт сплайсингу, який дозволяє еліминувати всю вставлену область, тим самим забезпечуючи формування нормального транскрипту мРНК та повністю функціонального ферменту CBS [46]. Генотипи по CBS 844ins68 ідентифікуються як 68AA (ancestral гомозиготи), тобто «дикі» гомозиготи, 68AI (ancestral/insertion гетерозиготи) та 68II (insertion гомозиготи), тобто мутантні гомозиготи [29]. Концентрація гомоцистеїну у здорових носіїв мутантного алеля 68I була значно нижче порівняно зі здоровими індивідуумами які не мали мутантного алелю [29].

Більш того, De Stefano V. et al. [47] зазначає, що гомозиготи MTHFR 677TT, які одночасно мають мутантний алель 68I, мали нижчі рівні гомоцистеїну ніж гомозиготи MTHFR 677TT, які не мали зазначеного мутантного алелю, при цьому рівень гомоцистеїну у носіїв MTHFR 677TT та 68I був подібний до рівня, що спостерігався у суб'єктів MTHFR 677 CT або CC [47]. Dekou V. et al. [48] припускає, що мутантний алель CBS 844ins68, має ефект зниження рівня гомоцистеїну у гомозигот MTHFR 677TT [48], тобто є протекторним.

Результати дослідження систематизовані у таблицях 1 і 2.

Зв'язок між SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу, метіонінсинтазу, бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу та цистатіонін бета-синтазу та гіпергомоцистеїнемією

SNP rs1801133 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)				
№ групи	Джерело	Кількість обстежених	Зв'язок з гіпергомоцистеїнемією (+ - є, - - немає)	Діагноз, кількість пацієнтів
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	+	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)
2	18	124	+	Тромбози (124)
3	16	1458 (у тому числі контроль 332)	+	Ішемічна хвороба серця (1126)
4	22	907 (у тому числі 379 контроль)	+	Есенціальна гіпертензія Н-типу (Нсу > 10 μmol/L), (528)
5	24	Мета-аналіз, 38317 (у тому числі 29695 контроль)	+	Ожиріння (8622)
6	27	365	+	Ішемічна хвороба серця (365)
7	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
8	29	872	+	Здорові (872)
9	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
10	33	416	+	Здорові (416)
11	40	107	-	Діабет II типу (107)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs1801133 -43845</i>				
SNP rs1801131 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)				
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	-	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)
2	18	124	-	Тромбози (124)
3	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
4	29	872	-	Здорові (872)
5	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
6	31	257	+ пов'язано зі статтю, тільки у жінок	Здорові жінки (257)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs1801131 - 2532</i>				
SNP rs1805087 гену, що кодує метіонінсинтазу (MS)				
1	1	389 (у тому числі контроль 251)	-	Інсульт (122), транзиторна ішемічна атака (16)

2	18	124	–	Тромбози (124)
3	14	90 (у тому числі контроль 29)	+	Гострий ішемічний інсульт (61), ішемічний інсульт (29)
4	28	504 (у тому числі 250 контроль)	+	Ішемічна хвороба серця (254)
5	29	872	–	Здорові (872)
6	33	416	+	Здорові (416)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs1805087-2395</i>				
SNP rs3733890 гену, що кодує бетаїн-гомоцистеїн S-метилтрансферазу (BHMT)				
1	21	32 (у тому числі контроль 16)	+	Легеневий тромбоемболізм (16)
2	26	507 (у тому числі 286 контроль)	+	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (221)
3	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
4	31	510	+	Здорові (510)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs3733890 – 1435</i>				
SNP rs5742905 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	18	124	–	Тромбози (124)
SNP rs2851391 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
2	42	2206	Після навантаження метіоніном +	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs2851391- 2592</i>				
SNP rs234713 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	30	386	+	Здорові вагітні 11-25 тижнів гестації, (386)
SNP rs 11701048 (G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
SNP rs 9982015 (A/G) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
SNP rs 234709(G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)

2	42	204 (у тому числі 102 контроль)	Підвищена чутливість до знищуючого впливу фолієвої кислоти на рівень гомоцистеїну, тобто зниження гомоцистеїну	Ішемічна хвороба серця (142)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs 234709 – 2410</i>				
SNP rs6586282 (G/A) гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	42	2206	Після навантаження метіоніном зменшення гомоцистеїну	Повторний гострий ішемічний інсульт (2206)
2	44	122	–	Здорові жінки 60+ (122)
<i>Кількість обстежених разом для SNP rs6586282 – 2328</i>				
SNP 844ins68 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)				
1	29	872	Зниження гомоцистеїну, протекторна роль	Здорові (872)
2	33	416	Зниження гомоцистеїну, протекторна роль	Здорові (416)
3	45	614	Зниження у бік норми гомоцистеїну у носіїв одночасно мутантної алелі 677Т гену МТНFR та зазначеного поліморфізму, протекторна роль	Здорові (614)
4	47	785	Зниження у бік норми гомоцистеїну у мутантних гомозигот 677ТТ гену МТНFR, які одночасно є носіями 68I, протекторна роль	Атеросклероз (785)
5	48	1470	зниження рівня гомоцистеїну у гомозигот МТНFR 677ТТ при одночасній присутності мутантного алелю 844ins68, тобто є протекторним.	Здорові (1470)
<i>Кількість обстежених разом для SNP 844ins68 – 4157</i>				

Таблиця 2

Зв'язок між SNPs генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу, метіонінсинтазу та цистатіонін бета-синтазу та інсультом або іншими захворюваннями серцево-судинної системи

Джерело	Зв'язок з гіпергомоцистеїнемією (+ – є, -- немає)	Діагноз, кількість пацієнтів
SNP rs1801133 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)		
1	+	Інсульт (122)
12	+	Ішемічний інсульт, мета-аналіз, декілька тисяч обстежених
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs1801131 гену, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR)		
1	–	Інсульт (122)
12	+	Ішемічний інсульт метааналіз, декілька тисяч обстежених
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs1805087 гену, що кодує метіонінсинтазу (MS)		
14	+	Гострий ішемічний інсульт (61)
28	+	Ішемічна хвороба серця (254)
SNP rs5742905 гену, що кодує цистатіонін бета-синтазу (CBS)		
32	+	Інсульт (2247, мета-аналіз)

ВИСНОВКИ

Відповідно до літературних джерел, можна вважати доведеним роль SNP rs1801133 гену, що кодує MTHFR с заміною цитозину на тимін у позиції 677, що призводить до зменшення активності ферменту MTHFR, у виникненні гіпергомоцистенемії. На нашу думку, існує необхідність таких досліджень, що може мати не тільки теоретичне, а й практичне значення, а саме дозволить встановити групи генетичного ризику гіпергомоцистенемії та ризику виникнення інсульту у українській популяції.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів

Джерела фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Masud R, Khan AUH, Anjum AF, Jawwad G, Azeem Z, Baqai HZ, et al. The Connotation of Variances in the Risk Predictors, Medications, Homocysteine, and Homocysteine Pathway Gene Polymorphisms with CVA/Stroke. *Glob Med Genet.* 2020;7(4):113-120. doi: 10.1055/s-0041-1722884.

2. Munshi A, Kaul S. Genetic basis of stroke: an overview. *Neurol India*. 2010;58(2):185-190. doi:10.4103/0028-3886.63780
3. Cao M, Zhang Y, Chen D, Zhong J, Zhang X, Yang L, et al. Polymorphism in genes encoding two fatty acid binding proteins increases risk of ischemic stroke in a Chinese Han population. *Front Genet*. 2023;14:1056186. doi:10.3389/fgene.2023.1056186.
4. Liu X, Wang Q, Zhu R. Association of GWAS-susceptibility loci with ischemic stroke recurrence in a Han Chinese population. *J Gene Med*. 2021;23(1):e3264. doi: 10.1002/jgm.3264.
5. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Association between lncRNA ANRIL genetic variants with the susceptibility to ischemic stroke: From a case-control study to meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(11):e25113. doi: 10.1097/MD.00000000000025113.
6. Chen L, Zhang G, Li Q, Lin R. Variant Rs556621 on Chromosome 6p21.1 and the Risk of Ischemic Stroke in Chinese Populations: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221076479. doi: 10.1177/10760296221076479.
7. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, McGranaghan P, Veledar E. Stroke Genomics: Current Knowledge, Clinical Applications and Future Possibilities. *Brain Sci*. 2022;12(3):302. doi: 10.3390/brainsci12030302.
8. Deng XD, Ke JL, Chen TY, Gao Q, Zhao ZL, Zhang W, et al. ERCC1 polymorphism and its expression associated with ischemic stroke in Chinese population. *Front Neurol*. 2023;13:998428. doi:10.3389/fneur.2022.998428.
9. Domingues-Montanari S, Fernández-Cadenas I, del Rio-Espinola A, Corbeto N, Krug T, Manso H, et al. Association of a genetic variant in the ALOX5AP with higher risk of ischemic stroke: a case-control, meta-analysis and functional study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):528-37. doi: 10.1159/000302738.
10. Chen W, Zhu X, Hu Y, Hong H, Kuang L, Liang N, et al. Association of C-reactive protein gene polymorphisms with the risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 Jun;13(6):e2976. doi: 10.1002/brb3.2976.
11. Pavlenko OU, Strokin IG, Drevytska TI, Karvatsky IM, Sokurenko LM, Dosenko VE. Association between risk of ischemic stroke and the rs17216473 single nucleotide polymorphism in the 5-lipoxygenase-activating protein gene locus. *Medicni perspektivi*. 2025; 30(1):12-21. DOI:https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325230
12. Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2482-2493. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.
13. Zaremska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylentetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):193. Published 2023 Dec 22. doi:10.3390/ijms25010193
14. Mialovytska O, Nebor Y. ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS. *Georgian Med News*. 2021;(319):87-92.
15. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylentetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):14853-8. doi: 10.1073/pnas.261469998.
16. Bickel C, Schnabel RB, Zengin E, Lubos E, Rupprecht H, Lackner K, et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease: Influence of three common single nucleotide polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(2):168-175. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.005.
17. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338(15):1042-1050. doi:10.1056/NEJM199804093381507
18. Paradkar MU, Padate B, Shah SAV, Vora H, Ashavaid TF. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(4):465-473. doi: 10.1007/s12291-019-00846-9.

19. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Al-somali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(18):8598-8608. doi:10.26355/eur-rev_202309_33784
20. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948-2961. doi:10.2174/0929867325666180313105949
21. Zhang WH, Zhao SM, Guo JF, Liu YP, Jiang YQ. BHMT polymorphism and susceptibility to PTE in Chinese patients [published correction appears in *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Jul;27(13):5947. doi: 10.26355/eur-rev_202307_32944.]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(9):4098-4102. doi:10.26355/eur-rev_202305_32317
22. Hu XJ, Su MR, Cao BW, Ou FB, Yin RX, Luo AD. Relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 SNP and serum homocysteine levels of Zhuang hypertensive patients in the central region of Guangxi. *Clin Hypertens.* 2023;29(1):26. doi: 10.1186/s40885-023-00250-9.
23. Zhu J, Chen Y, Cao X, Li Q, Shao L, Teng X, et al. Generation of a Human iPSC (ICS-SUi002-A) with MTHFR SNP (rs1801133, TT) from Thoracic Aortic Dissection Patient. *Stem Cell Res.* 2022;61:102753. doi: 10.1016/j.scr.2022.102753.
24. Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Hu YQ. Plausible relationship between homocysteine and obesity risk via MTHFR gene: a meta-analysis of 38,317 individuals implementing Mendelian randomization. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1201-1212. Published 2019 Jul 23. doi:10.2147/DMSO.S205379
25. Weiberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) association with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64:169-172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714.
26. Saha T, Chatterjee M, Verma D, Ray A, Sinha S, Rajamma U, et al. Genetic variants of the folate metabolic system and mild hyperhomocysteinemia may affect ADHD associated behavioral problems. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt A):1-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.016.
27. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996;93:7-9. doi: 10.1161/01.cir.93.1.7.
28. Masud R, Baqai HZ. The communal relation of MTHFR, MTR, ACE gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as conceivable risk of coronary artery disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(10):1009-1014. doi: 10.1139/apnm-2017-0030.
29. Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PLoS One.* 2012;7(3):e33222. doi: 10.1371/journal.pone.0033222.
30. Liang S, Zhou Y, Wang H, Qian Y, Ma D, Tian W, et al. The effect of multiple single nucleotide polymorphisms in the folic acid pathway genes on homocysteine metabolism. *Biomed Res Int.* 2014;2014:560183. doi: 10.1155/2014/560183.
31. Clifford AJ, Chen K, McWade L, Rincon G, Kim SH, Holstege DM, et al. Gender and single nucleotide polymorphisms in MTHFR, BHMT, SPTLC1, CRBP2, CETP, and SCARB1 are significant predictors of plasma homocysteine normalized by RBC folate in healthy adults. *J Nutr.* 2012;142(9):1764-71. doi: 10.3945/jn.112.160333.
32. Ding R, Lin S, Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):26-30. doi:10.1016/j.jns.2011.08.029
33. Chen C, Gan YY. The allele frequencies of three polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism in a group of unrelated healthy Singaporeans. *Dis Markers.* 2010;29(2):111-9. doi: 10.3233/DMA-2010-0741.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for re-

- porting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
35. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
36. Pashkovskiy VM. Differential diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Practical Angiology*. 2011;(2-1). Available from: <https://angiology.com.ua/en/archive/2011/2-1/article-395/diferenciyna-diagnostika-pidtipiv-ishemichno-go-insultu>.
37. Imbard A, Toumazi A, Magréault S, Garcia-Segarra N, Schlemmer D, Kaguelidou F, et al. Efficacy and pharmacokinetics of betaine in CBS and cblC deficiencies: a cross-over randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):417. doi: 10.1186/s13023-022-02567-4.
38. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562.
39. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Shepard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-3. doi: 10.1038/ng0595-111.
40. Bahadır A, Eroz R, Türker Y. Does the MTHFR C677T gene polymorphism indicate cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus patients?. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):524-530. doi:10.5152/akd.2014.5555
41. Xu Y, Yan C, Hao Z, Zhou J, Fan S, Tai S, et al. Association between BHMT gene rs3733890 polymorphism and cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:5225-33. doi: 10.2147/OTT.S103901.
42. Hsu FC, Sides EG, Mychaleckyj JC, Worrall BB, Elias GA, Liu Y, et al. Transcobalamin 2 variant associated with poststroke homocysteine modifies recurrent stroke risk. *Neurology*. 2011;77(16):1543-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e318233b1f9.
43. Kruger WD, Evans AA, Wang L, Malinow MR, Duell PB, Anderson PH, et al. Polymorphisms in the CBS gene associated with decreased risk of coronary artery disease and increased responsiveness to total homocysteine lowering by folic acid. *Mol Genet Metab*. 2000;70(1):53-60. doi: 10.1006/mgme.2000.2993.
44. Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska-Rajewska J, Gawecki J. Rs6586282 of the CBS Gene: Its Lack of Effect on Homocysteine Concentrations, and Interaction Effects on Body Weight in Elderly Women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2016;86(3-4):235-241. doi: 10.1024/0300-9831/a000284.
45. Summers CM, Hammons AL, Mitchell LE, Woodside JV, Yarnell JW, Young IS, et al. Influence of the cystathionine beta-synthase 844ins68 and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphisms on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(8):1010-3. doi: 10.1038/ejhg.2008.69.
46. Tsai MY, Bignell M, Schwichtenberg K, Hanson NQ. High prevalence of a mutation in the cystathionine beta-synthase gene. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1262-1267.
47. De Stefano V, Dekou V, Nicaud V, Chasse JF, London J, Stansbie D, et al. Linkage disequilibrium at the cystathionine beta synthase (CBS) locus and the association between genetic variation at the CBS locus and plasma levels of homocysteine. The Ears II Group. European Atherosclerosis Research Study. *Ann Hum Genet*. 1998;62(Pt 6):481-90. doi: 10.1046/j.1469-1809.1998.6260481.x. PMID: 10363126.
48. Dekou V, Gudnason V, Hawe E, Miller GJ, Stansbie D, Humphries SE. Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men. *Thromb Haemost*. 2001;85(1):67-74.

THE EFFECT OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE GENES ENCODING METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE, METHIONINE SYNTHASE, BETAINE-HOMOCYSTEINE S-METHYLTRANSFERASE, AND CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE ON HOMOCYSTEINE LEVELS AND THE RISK OF ISCHEMIC STROKE
(literature review)

Strokina I.G., Motorna N.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irene-strokina@ukr.net

Aim: to analyze the impact of single nucleotide polymorphisms in the genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, betaine-homocysteine S-methyltransferase, and cystathionine beta-synthase on homocysteine levels and stroke risk using a systematic review of the English-language literature from 1993 to 2025.

Materials and methods. The literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines for systematic reviews. Information sources and search strategy: search for sources of English-language literature for the period 01.01.1993 - 22.07.2025 using the keywords methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, methionine synthase, MS, betaine-homocysteine S-methyltransferase, BHMT, cystathionine beta synthase, CBS, SNP, homocysteine, stroke, rs1801133, rs1801131, rs1805087, rs3733890, rs5742905, rs2851391, rs234713, rs 11701048, rs 9982015, rs 234709, rs6586282 and 844ins68 using the medical scientific database Pubmed.

Results. The SNP rs1801133 of the MTHFR gene causes elevated homocysteine levels and is associated with cardiovascular disease. The 677T allele of the SNP rs1801133 is a risk factor for ischemic stroke, coronary heart disease, and hyperhomocysteinemia, with homocysteine levels in 677TT homozygotes significantly higher than those in 677CT and 677CC genotypes, including healthy individuals. Minor monozygotes of 677TT had a significantly higher risk of ischemic stroke and coronary heart disease compared with 677CC genotype carriers. The association between the SNPs rs1801131 MTHFR, SNP rs1805087 encoding MS, homocysteine levels, and stroke risk is more controversial. SNP rs3733890 of the gene encoding BHMT is associated with hyperhomocysteinemia. Among the SNPs of the gene encoding CBS, there are those that increase or decrease the level of homocysteine, some studies deny such an effect.

Conclusion. According to the literature, the role of SNP rs1801133 of the gene encoding MTHFR in the occurrence of hyperhomocysteinemia can be considered proven, there is a correlation with the risk of stroke and some other diseases of the cardiovascular system. In the English-language scientific literature there is no data on the influence of SNPs of the genes encoding MTHFR, MS, BHMT and CBS on the level of homocysteine and the risk of stroke in the Ukrainian population.

Key words(MeSH): Stroke, Ischemic; Homocysteine; Polymorphism, Single Nucleotide; Methylenetetrahydrofolate Reductase; Methionine Synthase; Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase; Cystathionine beta-Synthase; Risk Factors.