

Сравнительный анализ частот аллельных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* в выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт, и у здорового населения в Московском регионе

© О.П. ДРИБНОХОДОВА¹, В.И. КОРЧАГИН¹, К.О. МИРОНОВ¹, Е.А. ДУНАЕВА¹, А.В. ТИТКОВ¹, Э.В. АКСЕЛЬРОД¹, А.А. РАСКУРАЖЕВ², М.М. ТАНАШЯН², С.Н. ИЛЛАРИОШКИН², А.Е. ПЛАТОНОВ¹, Г.А. ШИПУЛИН¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение генетических особенностей населения московского региона и анализ влияния аллелей и генотипов полиморфных локусов rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* на риск развития ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы.** Обследовано 170 и 115 пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ соответственно и 360 жителей московского региона без признаков острого нарушения мозгового кровообращения на момент участия в исследовании. Аллели гена *MTHFR* определяли методом мультиплексной ПЦР в реальном времени. **Результаты и заключение.** В исследованной выборке не обнаружено ассоциации полиморфных локусов гена *MTHFR* с риском развития ишемического инсульта. При сопоставлении частот аллелей в популяционном контроле с частотами, представленными для популяции европеоидов в базах данных dbSNP и 1000 Genomes Project, выявлены статистически значимые различия для rs1801133 в сравнении с выборкой EUR 1000 Genomes Project. Описанные генетические особенности могут быть использованы для повышения точности и надежности расчета индивидуального генетического риска развития других патологических состояний, связанных с нарушением обмена фолатов в наблюдаемой популяции.

Ключевые слова: *MTHFR*, SNP, ишемический инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность.

Сведения об авторах:

Дрибноходова О.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4918-4907>
Корчагин В.И. — e-mail: vitaly-korchagin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>
Миронов К.О. — <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>
Дунаева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
Титков А.В. — e-mail: anton.titkov@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7548-9267>
Аксельрод Э.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6008-4339>
Раскуражев А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>
Танашян М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
Иллариошкин С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
Платонов А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>
Шипулин Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

Как цитировать:

Дрибноходова О.П., Корчагин В.И., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Титков А.В., Аксельрод Э.В., Раскуражев А.А., Танашян М.М., Иллариошкин С.Н., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Сравнительный анализ частот аллельных вариантов rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* в выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт, и у здорового населения в Московском регионе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3 вып. 2):18-23. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903218>

A comparative analysis of allele frequencies of rs1801133 and rs1801131 of *MTHFR* in patients with stroke and healthy people from the Moscow region

© О.П. DRIBNOKHODOVA¹, V.I. KORCHAGIN¹, K.O. MIRONOV¹, E.A. DUNAIEVA¹, A.V. TITKOV¹, E.V. AKSELROD¹, A.A. RASKURAZHEV², M.M. TANASHYAN², S.N. ILLARISHKIN², A.E. PLATONOV¹, G.A. SHIPULIN¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²Neurology Research Center, Moscow, Russia

Автор, ответственный за переписку: Корчагин Виталий Иванович — e-mail: vitaly_korchagin@rambler.ru

Corresponding author: Корчагин В.И. — e-mail: vitaly_korchagin@rambler.ru

Objective. To study genetic characteristics of the population of the Moscow region and analyze the association of rs1801133 and rs1801131 of *MTHFR* with the risk of ischemic stroke (IS). **Material and methods.** A sample of 170 and 115 patients with atherothrombotic and cardioembolic subtypes of IS and 360 residents of the Moscow region without IS were examined. *MTHFR* alleles were determined by a multiplex real-time polymerase chain reaction. **Results and conclusion.** No association between the frequencies of *MTHFR* alleles and the risk of ischemic stroke was found. The comparison of allele frequencies with those in Caucasian populations published in the dbSNP (NCBI) and 1000 Genomes Project databases revealed significant differences for rs1801133 from the EUR 1000 Genomes Project. The allele frequency data for *MTHFR* could increase the accuracy and reliability of the individual risk calculation for multifactorial diseases in the Russian population.

Keywords: *MTHFR*, SNP, ischemic stroke, multifactorial diseases, genetic predisposition.

Information about the authors:

Dribnokhodova O.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4918-4907>
Korchagin V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>
Mironov K.O. — <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>
Dunaeva E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>
Titkov A.V. — e-mail: anton.titkov@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7548-9267>
Akselrod E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6008-4339>
Raskurazhev A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>
Tanashyan M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
Illarioshkin S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
Platonov A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>
Shipulin G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

To cite this article:

Dribnokhodova OP, Korchagin VI, Mironov KO, Dunaeva EA, Titkov AV, Akselrod EV, Raskurazhev AA, Tanashyan MM, Illarioshkin SN, Platonov AE, Shipulin GA. A comparative analysis of allele frequencies of rs1801133 and rs1801131 of *MTHFR* in patients with stroke and healthy people from the Moscow region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):18-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903218>

Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолат-редуктазу — один из ключевых ферментов фолатного цикла. Однонуклеотидные замены (SNP) rs1801133 (A222V, 677C>T) и rs1801131 (E429A, 1298A>C) в этом гене приводят к образованию термолабильной формы фермента, снижению его активности и, как следствие, к повышению уровня гомоцистеина в крови и снижению синтеза метионина. Накопление гомоцистеина обуславливает повреждение эндотелия сосудов и оказывает нейротоксический эффект, а дефицит метионина может приводить к нарушению синтеза и метилирования ДНК [1, 2]. Гипергомоцистеинемия является важным фактором риска развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, венозный тромбоз, инсульт и сахарный диабет, а также ассоциирована с риском нейродегенеративных заболеваний и фетоплацентарной недостаточности [1–4]. Для аллеля T полиморфизма rs1801133 показана ассоциация с возникновением дефектов нервной трубки у плода и другими патологиями беременности, развитием тромбофилии, ишемического инсульта (ИИ), шизофрении, осложнений сахарного диабета. rs1801131 рассматривается как возможный фактор риска развития тромбозов, ИИ и акушерской патологии [2–4].

В свою очередь большинство патологий, ассоциированных с геном *MTHFR*, являются многофакторными — генетическая предрасположенность к ним определяется совместным влиянием многих полиморфных локусов, как, например, в случае с ИИ. Информация о частотах аллелей в популяции может быть использована в алгоритмах расчета генетиче-

ских рисков с целью выявления лиц, относящихся к группе с высоким риском развития патологии для проведения своевременных профилактических мероприятий [3, 5, 6]. Известно, что частоты аллелей и генотипов rs1801133 и rs1801131 в разных популяциях отличаются [1], однако информации о частотах их генотипов и гаплотипов в отечественной популяции недостаточно.

Цель исследования — определение частот аллелей и генотипов rs1801133 и rs1801131 в выборках лиц без признаков острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на момент обследования и выборках больных атеротромботическим (АТ) и кардиоэмболическим (КЭ) подтипами ИИ у жителей Московского региона, а также сопоставление полученных частот с частотами в других европейских популяциях.

Материал и методы

В работе использовано 645 образцов геномной ДНК человека, выделенной из клеток периферической крови с помощью набора реагентов РИБО-преп (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Группу популяционного контроля составили жители Московского региона ($n=360$) трех возрастных групп (до 45 лет, 46–60 и 61–75 лет, 178 мужчин и 182 женщины) без признаков ОНМК на момент взятия клинического материала, и не являющихся родственниками [7]. Группу больных с ИИ составили 111 пациентов с АТ и 81 с КЭ подтипами ИИ, госпитализированных в Научный центр неврологии с диагнозом ИИ в 2013–2016 гг. [6]. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из крови пациентов, взятой для стандартных лабораторных анализов. Паци-

енты давали согласие на использование полученного материала в научных и исследовательских целях без использования персональных данных (в обезличенном виде). Также в работе использовали результаты генотипирования пациентов с АТ (59) и КЭ (34) подтипами ИИ, проведенного ранее в рамках клинических испытаний набора реагентов для определения риска развития ИИ¹.

Средний возраст первого инсульта у больных составлял 63 года для АТ и 64 для КЭ, выборка содержит 114 женщин (65 АТ и 49 КЭ) и 171 мужчину (105 АТ и 66 КЭ).

Генотипирование проводили методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с конформационно-блокированными (LNA) зондами, аналогично методике, использованной в [7]. При создании и апробации методики, а также для верификации результатов проводилось определение нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК, содержащих SNP, с помощью пиросеквенирования [8].

Информация о частотах аллелей rs1801133 и rs1801131 в европейских популяциях (Caucasian) была получена из соответствующих баз данных международных проектов 1000 Genomes Project (выборка EUR, $n=503$) [9] и International HarMap Project (выборка HarMap-CEU, $n=113$) [10].

Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов в выборках и оценку их ассоциации с риском развития ИИ проводили в среде R с использованием стандартных функций для расчета критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера [11]. Оценку LD между локусами проводили с использованием коэффициента корреляции r^2 Пирсона посредством среды R и пакета genetics (genetics: Population Genetics, R package ver. 1.3.8.1) [12]. Для анализа отклонения частот генотипов от равновесия Харди—Вайнберга использовали пакет HardyWeinberg (HardyWeinberg: Statistical Tests and Graphics for Hardy—Weinberg Equilibrium, R package ver. 1.6.0) [13, 14]. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного анализа частот аллелей и генотипов обоих SNP в возрастных группах здорового контроля не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Также было установлено, что в контрольной группе между выборками разного пола статистически значимых различий по частотам аллелей, анализируемых SNP, нет ($p > 0,05$),

поэтому в дальнейшем мы не разделяли контроль по возрасту и полу.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых локусов в выборках пуляционного контроля и у больных с АТ и КЭ подтипами ИИ представлен в табл. 1. В анализируемых выборках не было обнаружено отклонения от равновесия Харди—Вайнберга (см. табл. 1) сцепления обоих SNP (табл. 2) ($r^2=0,18$). При анализе ассоциации аллелей и генотипов rs1801133 и rs1801131 с риском развития ИИ не было выявлено статистически значимых различий между выборками ($p > 0,05$). Эти результаты совпадают с данными, полученными в исследованиях 1000 Genomes Project для европейских популяций и HarMap-CEU ($r^2=0,26$ и $r^2=0,22$ соответственно).

При проведении сравнительного анализа выявлено статистически значимое различие между выборкой населения Московского региона и выборкой 1000 Genomes Project ($p < 1 \cdot 10^{-4}$) по частотам аллелей rs1801133. Отдельный анализ частот аллелей в субпопуляциях EUR 1000 Genomes Project [9] по состоянию на 01.08.18 показал, что статистически значимыми являются различия между выборкой населения Московского региона и выборками IBS (Испания) и TSI (Италия) ($p < 1 \cdot 10^{-5}$), в то время как для остальных выборок различия незначимы ($p > 0,05$) (табл. 3).

Отличия от выборки HarMap для обоих полиморфизмов и от выборки 1000 Genomes Project по частотам аллелей rs1801131 были статистически незначимы ($p > 0,05$). Также было проведено сравнение полученных частот аллелей и генотипов обоих полиморфизмов с частотами для русского населения Томска [15] и коренного населения Санкт-Петербурга [16]. По распределению сочетаний генотипов rs1801133/rs1801131 выборка населения Московского региона соответствует северо- и центральноевропейским субпопуляциям и так же, как они, отличается от южноевропейских выборок IBS и TSI (см. рисунок).

Обсуждение

Определены частоты аллелей и генотипов двух клинически значимых SNP в выборке населения Московского региона. Выявленные частоты близки к описанным ранее для русского населения других территорий [15, 16], что позволяет использовать полученные данные для расчета генетического риска заболеваний как популяционные значения для русского населения независимо от географической принадлежности исследуемой выборки.

Обнаруженные отличия в частотах аллелей анализируемых полиморфизмов от частот в других европейских популяциях свидетельствуют о генетических особенностях исследуемой популяции, которые необходимо учитывать при расчете среднепопуляционных и индивидуальных рисков развития заболеваний, ассоциированных с этими SNP, и оценке воз-

¹Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Корчагин В.И., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Способ определения индивидуального генетического риска развития ишемического инсульта. Патент РФ на изобретение от 09.03.17 №2612630 Бюл. №7.

Таблица 1. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов локусов rs1801133 и rs1801131 в выборках больных и здоровых индивидов Московского региона
Table 1. Comparative analysis of the frequencies of alleles and genotypes of the rs1801133 and rs1801131 loci in samples of patients and healthy individuals in the Moscow region

Показатель	Контрольная группа (n=360)		Больные с АТ ИИ (n=170)				Больные с КЭ ИИ (n=115)			
	n	частота	n	частота	$\chi^2 (p)$	ОШ (95% ДИ)	n	частота	$\chi^2 (p)$	ОШ (95% ДИ)
rs1801133										
CC	196	0,544	80	0,471	2,52 (0,11)	1	61	0,530	0,07 (0,79)	1
CT	136	0,378	75	0,441	1,94 (0,16)	1,35 (0,90—2,02)	42	0,365	0,06 (0,81)	0,99 (0,62—1,59)
TT	28	0,078	15	0,088	0,17 (0,68)	1,31 (0,62—2,70)	12	0,104	0,80 (0,37)	1,38 (0,60—3,00)
T	—	0,267	—	0,309	2,04 (0,15)	1,23 (0,91—1,65)	—	0,287	0,36 (0,55)	1,11 (0,78—1,56)
p_{HW}	0,502		0,723				0,257			
rs1801131										
AA	155	0,431	73	0,429	0,0006 (0,98)	1	60	0,522	2,92 (0,09)	1
AC	170	0,472	80	0,471	0,001 (0,97)	1,00 (0,67—1,50)	44	0,383	2,83 (0,09)	0,67 (0,43—1,04)
CC	35	0,097	17	0,100	0,01 (0,92)	1,03 (0,51—2,04)	11	0,096	0,002 (0,96)	0,82 (0,37—1,68)
C	—	0,333	—	0,335	0,004 (0,95)	1,01 (0,76—1,34)	—	0,287	1,72 (0,19)	0,81 (0,57—1,13)
p_{HW}	0,286				0,605				0,496	

Примечание. $\chi^2 (p)$ — Хи-квадрат Пирсона и уровень значимости p при сравнении групп больных с контрольной группой, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p_{HW} — уровень статистической значимости отклонения от равновесия Харди—Вайнберга.
Note. $\chi^2 (p)$ — Pearson Chi-square and p level of significance when comparing groups of patients with the control group; OR — odds ratio; CI — confidence interval; p_{HW} — level of statistical significance of the deviation from Hardy—Weinberg equilibrium.

Таблица 2. Распределение комбинаций генотипов в анализируемых выборках
Table 2. Distribution of combinations of genotypes in the analyzed samples

Генотип rs1801133/rs1801131	Контроль		Больные с АТ ИИ		Больные с КЭ ИИ	
	n	частота	n	частота	n	частота
CC/AA	52	0,144	24	0,141	22	0,191
CC/AC	109	0,303	39	0,229	28	0,243
CC/CC	35	0,097	17	0,100	11	0,096
CT/AA	75	0,208	34	0,200	26	0,226
CT/AC	61	0,169	41	0,241	16	0,139
CT/CC	—	—	—	—	—	—
TT/AA	28	0,078	15	0,088	12	0,104
TT/AC	—	—	—	—	—	—
TT/CC	—	—	—	—	—	—
p			0,35		0,59	

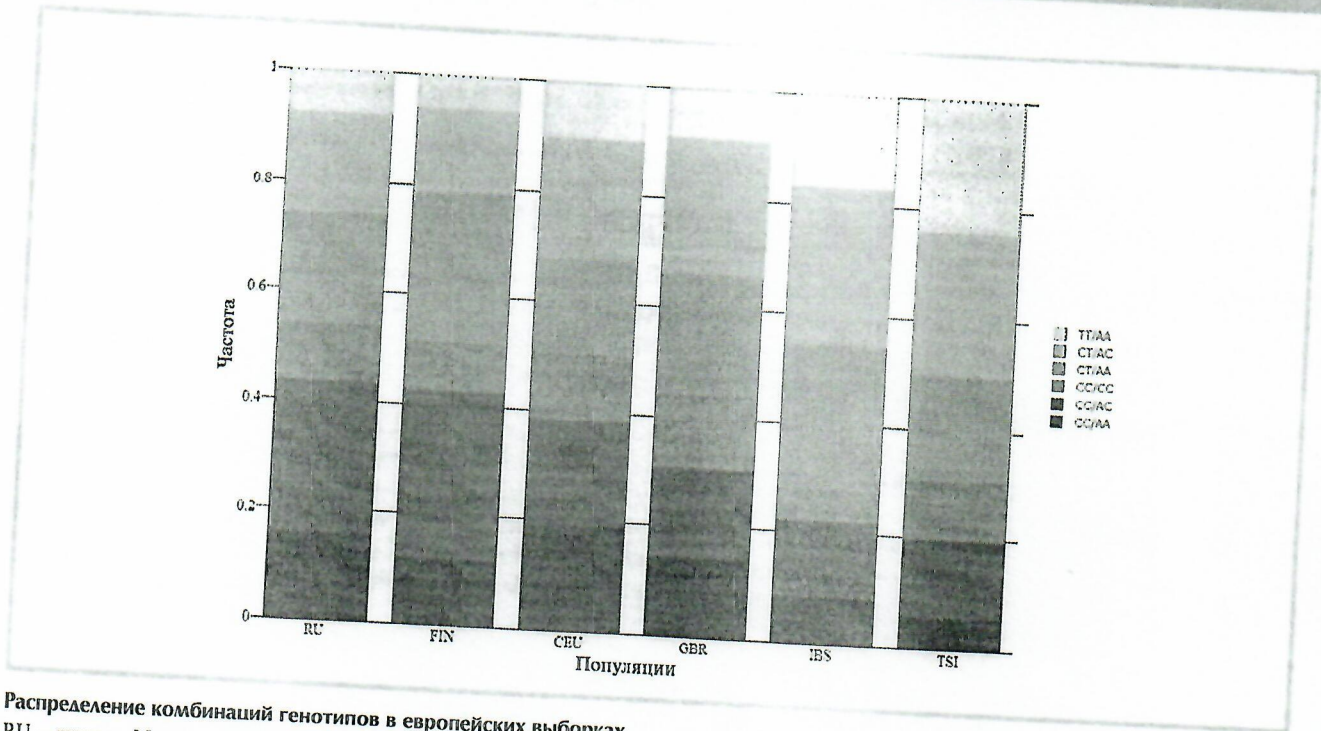
Примечание. p — уровень статистической значимости точного критерия Фишера межгрупповых различий выборок больных и здорового контроля по частотам комбинаций генотипов.
Note. p — the level of statistical significance of the Fisher's exact criterion for intergroup differences in patient samples and healthy control by the frequencies of genotype combinations.

можно совместного вклада комбинаций аллелей. Значимые отличия в частотах аллелей rs1801133 от популяций Южной Европы (выборки TSI и IBS 1000 Genomes Project), чем от северных популяций (выборки GBR, FIN и CEU 1000 Genomes Project) согласуется с описанным ранее географическим градиентом частот аллелей этого локуса в Европе и Северной Америке с наибольшей частотой аллеля T в Испании и Италии [1, 15] (см. рисунок).

Выявленное в данной работе отсутствие в исследуемых выборках сочетаний генотипов CT/CC, TT/

AC и TT/CC (rs1801133/rs1801131) (см. табл. 2) соответствует показанной в отечественных и зарубежных исследованиях крайне низкой частоте сочетания аллелей rs1801133 T/rs1801131 C (0—0,5% в большинстве изученных популяций) [16—18].

В результате проведенного анализа частот исследуемых SNP в выборке популяционного контроля и у больных с АТ и КЭ подтипами ИИ не выявлено ассоциаций между генотипами по обоим полиморфизмам и их сочетаниями с риском развития различных подтипов ИИ, что может быть связано как с недоста-



Распределение комбинаций генотипов в европейских выборках.

RU — русские, Московский регион (собственные данные); FIN — финны, Финляндия; CEU — белые северо- и западноевропейского происхождения, Юта, США; GBR — британцы, Англия и Шотландия; IBS — иберийцы, Испания; TSI — тосканцы, Италия (1000 Genomes Project).

точным объемом проанализированных выборок, так и с отсутствием влияния этих SNP на риск возникновения ИИ. Ранее для полиморфизма rs1801133 в ряде популяций была показана ассоциация аллеля T с ИИ [1, 5]. Для более достоверной оценки влияния полиморфизмов rs1801133 и rs1801131, а также комбинаций их аллелей на риск развития ИИ требуются дополнительные исследования, учитывающие другие независимые факторы риска развития ИИ (пол, возраст, сопутствующие заболевания, наличие аллелей риска в других генах) [6].

Полученные данные о частотах аллелей и генотипов могут быть использованы для анализа генетических рисков других заболеваний и состояний, связанных с генетически обусловленным нарушением фолатного обмена [2].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Таблица 3. Различия в частотах аллелей rs1801133 и rs1801131 между выборкой населения Московского региона, русского населения Томска [15], населения Санкт-Петербурга [16] и европейскими субпопуляциями выборки EUR 1000 Genomes Project [9]

Table 3. Differences in the frequencies of rs1801133 and rs1801131 alleles between a sample of the population of the Moscow region, the Russian population of Tomsk [15], the population of St. Petersburg [16] and European subpopulations of a sample of EUR 1000 Genomes Project [9]

Выборка	χ^2 (p)	
	rs1801133	rs1801131
RUS (Томск, 2008)	1,06 (0,30)	1,20 (0,27)
RUS (СПб)	2,73 (0,10)	1,39 (0,24)
FIN	0,06 (0,80)	0,04 (0,84)
CEU	0,23 (0,63)	0,006 (0,94)
GBR	1,43 (0,23)	0,16 (0,68)
IBS	22,89 (1,70 × 10⁻⁶)	2,52 (0,11)
TSI	29,77 (4,90 × 10⁻⁶)	0,13 (0,72)

Примечание. χ^2 — Хи-квадрат Пирсона; p — уровень значимости. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.
Note. χ^2 — Pearson's chi-square; p — the significance level. Bold font shows statistically significant results.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liew S, Gupta E. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*. 2015;58(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
- Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины.* Под ред. Баранова В.С. СПб.: Издательство Н-Л; 2009. *Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny.* Pod red. Baranova V.S. SPb.: Izdatel'stvo N-L; 2009. (In Russ.).
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М., Платонов А.Е., Шипулин Г.А., Раскуражев А.А., Пирадов М.А. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(1):65-75. Korchagin VI, Mironov KO, Dribnokhodova OP, Maxsimova MU, Illarioshkin SN, Tanashyan MM, Platonov AE, Shipulin GA, Raskurazhev AA.

- Piradov MA. A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Nevrologii*. 2016;10(1):65-75. (In Russ.).
4. Бурденный А.М., Логинов В.И., Заварыкина Т.М., Брага Э.А., Кубатиев А.А. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017;53(5):526-540. Burdennyu AM, Loginov VI, Zavarykina TM, Braga EA, Kubatiev AA. The role of molecular genetic alterations in genes involved in folate and homocysteine metabolism in multifactorial diseases pathogenesis. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(5):528-541. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S001667581704004X>
 5. Титов Б.В., Матвеева Н.А., Мартынов М.Ю., Фаворова О.О. Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание. *Молекулярная биология*. 2015;49(2):224-248. Titov BV, Matveeva NA, Martynov MY, Favorova OO. Ischemic stroke as a complex polygenic disease. *Molecular Biology*. 2015;49(2):195-216. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0026898415020135>
 6. Корчагин В.И., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дрибноходова О.П., Аксельрод Э.В., Дунаева Е.А., Раскуражев А.А., Танашиан М.М., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Шипулин Г.А. Комплексная оценка вклада генетических факторов в развитие ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):11-18. Korchagin VI, Mironov KO, Platonov AE, Dribnokhodova OP, Akselrod EV, Dunaeva EA, Raskurazhev AA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, Illarishkin SN, Shipulin GA. Complex assessment of the contribution of genetic factors to the risk of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):11-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712211-18>
 7. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Корчагин В.И., Дунаева Е.А., Аксельрод Э.В., Титков А.В., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Характеристика 48 полиморфных локусов — потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта. *Генетика*. 2017;53(6):716-721. Dribnokhodova OP, Mironov KO, Korchagin VI, Dunaeva EA, Akselrod EV, Titkov AV, Platonov AE, Shipulin GA. Characterization of 48 Polymorphic Loci as Potential Markers for the Risk of Ischemic Stroke. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(6):698-702. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0016675817060042>
 8. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Шипулин Г.А. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016;(5):33-43. Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnokhodova OP, Shipulin GA. Opyt ispol'zovaniya sistem geneticheskogo analiza na osnove tekhnologii pirosekvenirovaniya. *Spravochnik Zaveduyushchego KDL*. 2016;(5):33-43. (In Russ.).
 9. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
 10. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851-861. <https://doi.org/10.1038/nature06258>
 11. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2017. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
 12. Warnes G, with contributions from Gregor Gorjanc, Leisch F, Man M. genetics: Population Genetics; 2013. R package version 1.3.8.1 <http://CRAN.R-project.org/package=genetics>
 13. Graffelman J and Morales-Camarena J. Graphical tests for Hardy-Weinberg Equilibrium based on the ternary plot. *Human Heredity*. 2008;65(2):77-84. <https://doi.org/10.1159/000108939>
 14. Graffelman J. Exploring Diallelic Genetic Markers: The HardyWeinberg Package. *Journal of Statistical Software*. 2015;64(3):1-23. <https://doi.org/10.18637/jss.v064.i03>
 15. Trifonova EA, Eremina ER, Urnov FD, Stepanov VA. The genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the MTHFR gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*. 2012;4(1):53-69.
 16. Колосков А.В., Филиппова О.И., Лышев А.А., Батурина О.А., Васильева М.Ю., Гуляихина Д.Е., Никитин М.М., Богданов К.В. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. *MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал*. 2015;16(3):682-689. Ссылка активна на 12.12.18. Koloskov AV, Philippova OI, Lyshchev AA, Baturina OA, Vasileva MY, Gulyaikhina DE, Nikitin MM, Bogdanov KV. Frequencies of Factor V (A506G), prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T and A1298S) polymorphisms in healthy blood donors in Saint-Petersburg. *MEDLINE.RU. Rossijskij Biomeditsinskij Zhurnal*. 2015;16(3):682-689. Accessed December 12, 2018. (In Russ.). <http://medline.ru/public/art/tom16/art62.html>
 17. Hubacek JA, Rynkrova J, Kasparova D, Fait T, Adamkova V, Holmes MV. Association of MTHFR genetic variants C677T and A1298C on predisposition to spontaneous abortion in Slavonic population. *Clinica Chimica Acta*. 2015;440:104-107. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.018>
 18. Ogino S, Wilson RB. Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C/T and 1298A/C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis. *Journal of Human Genetics*. 2003;48(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s100380300000>

Поступила 13.12.18

Received 13.12.18

Принята к печати 28.02.19

Accepted 28.02.19