

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ МІЖ ПОЛІМОРФІЗМОМ G308A ГЕНА $TNF\alpha$ ТА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИМИ, ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ І КОГНІТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУДИННОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

**Вступ.** Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ) бере участь у нейрозапаленні, що є важливою ланкою патогенезу судинної енцефалопатії при хронічній ішемії мозку (ХСЕ), а поліморфізм гена  $TNF\alpha$  може істотно впливати на схильність до виникнення асоційованих із нейрозапаленням захворювань та зумовлювати тяжкість їх перебігу.

**Мета дослідження** – встановити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом G308A гена  $TNF\alpha$  та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із ХСЕ.

**Методи дослідження.** Обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства “Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня” впродовж 2021–2022 рр., з них 18 хворим проводили молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб. Клініко-неврологічне дослідження проводили за стандартною схемою, нейровізуалізаційне дослідження головного мозку – за допомогою мультиспіральної комп’ютерної томографії (апарати фірми “Asteion 4 Toshiba” або “Toshiba Aquilion TSX-101A/QC”, Японія) чи магнітно-резонансної томографії (“Siemens Magnetom Avanto” 1.5 T, з передовою технологією TIM, Німеччина). Стан церебрального кровотоку вивчали, виконуючи транскраніальне дуплексне сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті “Philips HDI”. Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (МОСА). Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта G308A гена  $TNF\alpha$  проводили в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу “Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України” (Київ). Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 13.0.

**Результати й обговорення.** При аналізі залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта G308A гена  $TNF\alpha$  у пацієнтів із ХСЕ вірогідні відмінності в розподілі частот генотипів встановлено лише для нейровізуалізаційних змін (наявність/відсутність розширення субарахноїдальних просторів,  $\chi^2=8,33$ ;  $p=0,016$ ). Щодо розподілу частот алелів поліморфного варіанта G308A гена  $TNF\alpha$  у пацієнтів із ХСЕ, то виявлено вірогідне переважання носіїв алеля А серед осіб з наявним розширенням субарахноїдальних просторів стосовно осіб з відсутнім їх розширенням (91,67 % проти 8,33 %).

**Висновок.** Поліморфізм G308A гена  $TNF\alpha$  впливає на структурні зміни головного мозку в осіб із ХСЕ, що потребує продовження вивчення із залученням більшої вибірки пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку; фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ; поліморфізм G308A гена  $TNF\alpha$ ; синдромальна характеристика; нейровізуалізаційні зміни головного мозку; когнітивна дисфункція.

ВСТУП. У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються енцефалопатії різного генезу внаслідок неухильного зростання захворюваності, розвитку виражених нервово-психічних порушень, негативного впливу на якість життя та ранньої інвалідизації пацієнтів [1]. Серед енцефалопатій різного генезу вагому частку займає дисциркуляторна енцефалопатія (хронічна не-

© Х. В. Дуве, 2023.

достатність мозкового кровопостачання, хронічна судинно-мозкова недостатність, повільно прогресуюча недостатність церебрального кровопостачання, цереброваскулярна хвороба, судинні когнітивні порушення, хронічна ішемія мозку, судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (ХСЕ) тощо), яка, за даними Т. С. Міщенко та співавторів, є синдромом багатоголищового чи дифузного ураження головного мозку, що проявляється неврологічними, нейропсихо-

логічними і/або психічними порушеннями та зумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю і/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу, а її основними етіологічними чинниками є атеросклероз та артеріальна гіпертензія [2, 3]. За даними офіційної статистики МОЗ України, в країні близько 5,6 % населення страждають від ХСЕ зі збільшенням темпів зростання за останні десять років майже вдвічі [4].

В основі розвитку ХСЕ лежить патологія великих та малих судин головного мозку, особливо мікроангіопатія, а ядром клінічних проявів, поряд з неврологічними синдромами, є когнітивні порушення, які суттєво впливають на якість життя пацієнтів [3]. До найбільш тяжких проявів ХСЕ належить судинна деменція [5]. В основі судинних уражень при ХСЕ можуть лежати атеросклероз, артеріальна гіпертензія, амілоїдні ангіопатії, васкуліти, патологічна звивистість судин, уроджені вади їх розвитку, кардіальні порушення, патологія системи крові тощо. Крім того, часто має місце поєднання вищевказаних патологічних процесів [6].

Висока потреба головного мозку в перфузії і дефіцит коригувальних систем, здатних впливати на пульсовий тиск, належать до факторів, що сприяють ранньому ураженню мозкової тканини при зміні еластичних властивостей судинної стінки [4], тому важливими ланками прогресуючого дифузного ураження головного мозку при ХСЕ є наростаюча гіперперфузія тканин, гіпоксія та ішемія, які, у свою чергу, зумовлюють подальший розвиток каскаду патобіохімічних реакцій (оксидативний стрес, ексайтотоксичність, ендотеліальна дисфункція) [7, 8]. Більш того, гіпоксія та ішемія головного мозку викликають нейрозапалення – каскад імунних реакцій, опосередкованих уродженими імунними резидентами центральної нервової системи (в основному мікроглією й астроцитами) [9–11]. Нейрозапалення характеризується активацією мікроглії, підвищенням продукування прозапальних цитокінів і хемокінів, рекрутуванням периферичних імунних клітин та локальним ушкодженням тканин [12]. Варто вказати, що гіпоксія зумовлює активацію індукованого гіпоксією фактора  $1\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ), оксигенозалежного фактора ядерної транскрипції, та згодом активує багато цитокінів, одночасно сприяючи експресії запальних і метаболічних генів [13, 14]. Крім того, гіпоксія також може змінювати експресію мікроРНК, які можуть регулювати запалення, впливаючи на активацію мікроглії, або прямо чи опосередковано регулювати генерацію прозапальних цитокінів [15]. Важливим прозапальним цитокіном, який бере участь у нейрозапаленні, є

фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [16]. За деякими даними, підвищена генерація TNF $\alpha$  у щурів із хронічною церебральною гіперперфузією поглиблює ішемічне ушкодження, проявляючи синергічний ефект з оксидативним стресом [17]. Поліморфізм гена TNF $\alpha$ , який картований на короткому плечі 6 хромосоми (6p21.1–21.3) в локусі комплексу гістосумісності, що кодує молекули, може істотно впливати на схильність до виникнення асоційованих із нейрозапаленням захворювань та зумовлювати тяжкість їх перебігу [18].

Мета дослідження – встановити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом G308A гена TNF $\alpha$  та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із ХСЕ.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено 145 пацієнтів із ХСЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі комунального некомерційного підприємства “Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня” впродовж 2021–2022 рр. та яких включили у ретроспективний аналіз, з них 18 хворим проводили молекулярно-генетичне дослідження і вивчали ймовірні асоціації між результатами генетичного аналізу та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Враховуючи те, що на сьогодні не існує єдиної класифікації енцефалопатій і ступенів їх тяжкості, яка б враховувала генез і клініку кожного типу енцефалопатії, верифікацію ХСЕ проводили за критеріями, які запропонували різні дослідники [19–21].

Критерії включення пацієнтів: вік від 18 до 75 років; відповідність критеріям діагнозу ХСЕ; наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення пацієнтів: наявність онкопатології; наявність супутньої патології у стадії декомпенсації; вживання психоактивних речовин, зловживання алкоголем; перенесена черепно-мозкова травма, інсульт (окрім лакунарного типу); приймання медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження; підозра на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання.

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом “випадок – контроль”. Усіх пацієнтів проінформували про мету клінічного дослідження, і вони дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта було збережено. Формуляр

інформованої згоди пацієнта, карту обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження схвалила комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Проводили загальноприйняте клініко-неврологічне обстеження пацієнтів.

**Методика нейровізуалізаційного дослідження головного мозку.** Нейровізуалізацію виконували за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (апарати фірми "Asteion 4 Toshiba" або "Toshiba Aquilion TSX-101A/QC", Японія) чи магнітно-резонансної томографії ("Siemens Magnetom Avanto" 1.5 T, з передовою технологією TIM, Німеччина).

**Методика дослідження параметрів церебральної гемодинаміки.** Стан церебрального кровотоку вивчали, виконуючи транскраніальне дуплексне сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті "Philips HDI". Транскраніальне дуплексне сканування – неінвазивний метод, що дозволяє оцінити стан судин (їх стінок, величину просвіту), а також навколишніх тканин за допомогою доплер-режиму.

**Методика оцінки когнітивних функцій.** Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (The Montreal Cognitive Assessment, МОСА). Проводили тестування всіх обстежуваних за стандартною методикою відповідно до оцінювання когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів – 30. Результат у 26 балів і вище розглядають як норму. Оцінка 22–25 балів означає легке порушення когнітивного функціонування, 19–21 бал – помірне порушення, до 19 балів – деменцію [22].

**Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта G308A гена TNF $\alpha$ .** Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору "Quick-DNA MiniPrep Plus Kit" ("Zymo Research", США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методами алель-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України" (Київ).

Електрофоретичний розподіл проводили в Системі для горизонтального електрофорезу "Multi Sub Midi" ("Clever Scientific", Велика Британія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder ("Thermo Scientific", США), у забарвленому етидій-бромідом 3 % агарозному гелі ("Clever Scientific", Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel і STATISTICA 13.0. Усі кількісні показники перевірено щодо відповідності закону Гаусса з використанням критерію Лілієфорса. Зважаючи на розподіл кількісних величин ( $p > 0,05$  для критерію Лілієфорса), кількісні дані презентовано у вигляді середнього значення (Mean) і його стандартного відхилення (SD), а також медіани (Me) та нижнього (Lq) і верхнього (Uq) квантилів ( $p < 0,05$  для критерію Лілієфорса). Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%). Порівняння груп за кількісними характеристиками проводили параметричними і непараметричними методами (дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Краскела – Уолліса). Відмінності вважали статистично вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ . З метою порівняння частотних характеристик у групах використовували  $\chi^2$  Пірсона для таблиць 3x2 та більше, при рівні вірогідності якого  $p < 0,05$  виявили відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2x2 застосовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень вірогідності якого теж становив  $p < 0,05$ . Взаємозалежність між показниками оцінювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях  $p < 0,05$  для коефіцієнта кореляції r.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При аналізі залежності клініко-неврологічних синдромів, які

Таблиця 1 – Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
TNF $\alpha$ G308A, rs180062	Генотип G/G: 87 та 20 п.н. Генотип G/A: 107, 87 та 20 п.н. Генотип A/A: 107 п.н.

найчастіше виявляли у пацієнтів із ХСЕ, зокрема цефалгічного, екстрапірамідного, вестибулярного, астеничного і синдрому когнітивних розладів, від поліморфного варіанта G308A гена *TNFA* не було виявлено вірогідних асоціацій між наявністю/відсутністю синдрому та розподілом частот як генотипів, так і алелів (табл. 2, 3).

При аналізі залежності нейровізуалізаційних змін від поліморфного варіанта G308A гена *TNFA* у пацієнтів із ХСЕ було встановлено вірогідний взаємозв'язок між наявністю/відсутністю розширення субарахноїдальних просторів та розподілом частот генотипів, зокрема, в усіх носіїв генотипу A/A виявлено розширення субарахноїдальних просторів (табл. 4).

При аналізі залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелів G та A гена *TNFA* у пацієнтів із ХСЕ також виявлено вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю розширення субарахноїдальних просторів (табл. 5). При цьому в

91,67 % носіїв алеля A гена *TNFA* було діагностовано дану нейровізуалізаційну зміну.

При аналізі залежності змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена *TNFA* у пацієнтів із ХСЕ не було виявлено вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю характеристики та розподілом частот генотипів і алелів G та A (табл. 6, 7).

При оцінці когнітивних функцій у пацієнтів із ХСЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту (МОСА) залежно від поліморфізму гена *TNFA* не було виявлено статистично вірогідних змін щодо розподілу частот як генотипів, так і алелів G та A гена *TNFA* (табл. 8, 9).

Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  є плейотропним імунним цитокином, що належить до суперродини рецепторних лігандів TNF. Цитокин існує у вигляді трансмембранної молекули або розчинної молекули і націлений на два різні рецептори:

Таблиця 2 – Залежність клінічних синдромів від поліморфізму гена *TNFA* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Клінічний синдром		<i>TNFA</i>		
		G/G	G/A	A/A
Цефалгічний	–	4 (44,44)	2 (33,33)	0
	+	5 (55,55)	4 (66,67)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=2,00$ ; p=0,368		
Екстрапірамідний	–	2 (22,22)	1 (16,67)	1 (33,33)
	+	7 (77,78)	5 (83,33)	2 (66,67)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,32$ ; p=0,852		
Вестибулярний	–	5 (55,56)	2 (33,33)	0
	+	4 (44,44)	4 (66,67)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=3,04$ ; p=0,219		
Астеничний	–	2 (22,22)	2 (33,33)	0
	+	7 (77,78)	4 (66,67)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=1,29$ ; p=0,526		
Синдром когнітивних розладів	–	1 (11,11)	2 (33,33)	1 (33,33)
	+	8 (88,89)	4 (66,67)	2 (66,67)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=1,29$ ; p=0,526		

Примітка. Тут і в таблицях 3–7: – відсутність синдрому; + наявність синдрому.

Таблиця 3 – Залежність клінічних синдромів від частоти алелів гена *TNFA* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Клінічний синдром		<i>TNFA</i>		p
		G	A	
Цефалгічний	–	10 (41,67)	2 (16,67)	>0,05
	+	14 (58,33)	10 (83,33)	
Екстрапірамідний	–	5 (20,83)	3 (25,00)	>0,05
	+	19 (79,17)	9 (75,00)	
Вестибулярний	–	12 (50,00)	2 (16,67)	>0,05
	+	12 (50,00)	10 (83,33)	
Астеничний	–	6 (25,00)	2 (16,67)	>0,05
	+	18 (75,00)	10 (83,33)	
Синдром когнітивних розладів	–	4 (16,67)	4 (33,33)	>0,05
	+	20 (83,33)	8 (66,67)	



Таблиця 4 – Залежність нейровізуалізаційних змін від поліморфізму гена *TNFα* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Нейровізуалізаційні зміни		<i>TNFα</i>		
		G/G	G/A	A/A
Розширення шлуночків	–	5 (55,56)	3 (50,00)	0
	+	4 (44,44)	3 (50,00)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=2,93$ ; p=0,232		
Розширення субарахноїдальних просторів	–	7 (77,78)	1 (16,67)	0
	+	2 (22,22)	5 (83,33)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=8,33$ ; p=0,016*		
Гліоз	–	3 (33,33)	2 (33,33)	0
	+	6 (66,67)	4 (66,67)	3 (100,00)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=1,38$ ; p=0,500		
Наявність кіст	–	6 (66,67)	4 (66,67)	3 (100,00)
	+	3 (33,33)	2 (33,33)	0
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=1,38$ ; p=0,500		

Примітка. Тут і в таблиці 5: \* – статистично вірогідний результат.

Таблиця 5 – Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелів гена *TNFα* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Нейровізуалізаційні зміни		<i>TNFα</i>		
		G	A	p
Розширення шлуночків	–	13 (54,17)	3 (25,00)	>0,05
	+	11 (45,83)	9 (75,00)	
Розширення субарахноїдальних просторів	–	15 (62,50)	1 (8,33)	<0,05*
	+	9 (37,50)	11 (91,67)	
Гліоз	–	8 (33,33)	2 (16,67)	>0,05
	+	16 (66,67)	10 (83,33)	
Наявність кіст	–	16 (66,67)	10 (83,33)	>0,05
	+	8 (33,33)	2 (16,67)	

Таблиця 6 – Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена *TNFα* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		<i>TNFα</i>		
		G/G	G/A	A/A
Ангіоспазм	–	2 (22,22)	2 (33,33)	1 (33,33)
	+	7 (77,78)	4 (66,67)	2 (66,67)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,28$ ; p=0,871		
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	7 (77,78)	4 (66,67)	2 (66,67)
	+	2 (22,22)	2 (33,33)	1 (33,33)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,28$ ; p=0,871		
Стеноз	–	2 (22,22)	2 (33,33)	1 (33,33)
	+	7 (77,78)	4 (66,67)	2 (66,67)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,28$ ; p=0,871		
Венозний застій	–	7 (77,78)	5 (83,33)	2 (66,67)
	+	2 (22,22)	1 (16,67)	1 (33,33)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,32$ ; p=0,852		
Вертебробазиллярна недостатність	–	5 (55,56)	3 (50,00)	1 (33,33)
	+	4 (44,44)	3 (50,00)	2 (66,67)
	$\chi^2$ ; p	$\chi^2=0,44$ ; p=0,801		

*TNFα* 1 (TNFR1) і *TNFα* 2 (TNFR2), які активують різні сигнальні каскади [17]. За фізіологічних умов при низькому рівні *TNFα* бере участь у низці процесів, що опосередковують функцію судин, розвиток плода, проліферацію та диференціювання макрофагів, а також імунні механізми. У головному мозку *TNFα* фізіологічно бере участь у регуляції функції гематоенцефа-

лічного бар'єру, синаптичної пластичності, глутаматергічної передачі та нейрогенезу в дорослих [23].

Поліморфізм G308A гена *TNFα* – це однонуклеотидний поліморфізм, що полягає в заміні гуаніну аденином у положенні 308 промоторної зони гена *TNFα*. Даний поліморфізм є функціональним, тобто викликає зміни рівня продукування

Таблиця 7 – Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від частоти алелів гена *TNFα* у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		<i>TNFα</i>		
		G	A	p
Ангіоспазм	–	6 (25,00)	4 (33,33)	>0,05
	+	18 (75,00)	8 (66,67)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	18 (75,00)	8 (66,67)	>0,05
	+	6 (25,00)	4 (33,33)	
Стеноз	–	6 (25,00)	4 (33,33)	>0,05
	+	18 (75,00)	8 (66,67)	
Венозний застій	–	19 (79,17)	9 (75,00)	>0,05
	+	5 (20,83)	3 (25,00)	
Вертебробазиллярна недостатність	–	13 (54,17)	5 (41,67)	>0,05
	+	11 (45,83)	7 (58,33)	

Таблиця 8 – Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту (МОСА) залежно від поліморфізму гена *TNFα*

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				$\chi^2$ ; p
				легкий		помірний		
		n	%	n	%	n	%	
<i>TNFα</i>	G/G	1	100,00	6	46,15	2	50,00	$\chi^2=2,38$ ; p=0,665
	G/A	0	0	4	30,77	2	50,00	
	A/A	0	0	3	23,08	0	0	

Таблиця 9 – Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту (МОСА) залежно від частоти алелів гена *TNFα*

Алель		Норма		Когнітивний дефект				$\chi^2$ ; p
				легкий		помірний		
		n	%	n	%	n	%	
<i>TNFα</i>	G	2	100,00	16	61,54	6	75,00	$\chi^2=1,56$ ; p=0,459
	A	0	0	10	38,46	2	25,00	

*TNFα* [24]. Зокрема, носійство алеля А, порівняно з носійством алеля G, пов'язане з підвищеною транскрипцією гена та підвищеним продукуванням *TNFα* [25].

У попередньому дослідженні при аналізі розподілу частот генотипів поліморфного варіанта G308A гена *TNFα* було встановлено, що як у пацієнтів із ХСЕ, так і в практично здорових осіб української популяції переважав генотип G/G (50,00 % проти 91,67 %) [26]. При цьому генотип G/A виявлено у 33,33 % пацієнтів із ХСЕ та 8,33 % практично здорових осіб, а генотип A/A – лише у хворих із ХСЕ (16,67 %). Незважаючи на вищевказані відмінності в розподілі частот генотипів поліморфного варіанта G308A гена *TNFα* у пацієнтів із ХСЕ та практично здорових осіб, ці зміни виявилися статистично не вірогідними (p=0,055). Щодо розподілу частот алелів поліморфного варіанта G308A гена *TNFα* у пацієнтів із ХСЕ та практично здорових осіб встановлено вірогідні розбіжності (частота алеля G – 66,67 % проти 95,83 %; частота алеля А – 33,33 % проти 4,17 %) (p=0,009).

При аналізі залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта G308A гена *TNFα* у пацієнтів із ХСЕ вірогідні відмінності в розподілі частот генотипів встановлено лише для нейровізуалізаційних змін. Крім того, виявлено вірогідне переважання носіїв алеля А серед осіб з наявним розширенням субарахноїдальних просторів стосовно осіб з відсутнім їх розширенням (91,67 % проти 8,33 %), що, ймовірно, свідчить про пряму залежність виникнення розширення субарахноїдальних просторів від гіперпродукування *TNFα*.

Сучасна технологія нейровізуалізації надає інформацію щодо різних аспектів, включаючи зміни церебральної перфузії і метаболізму, структурної цілісності паренхіми головного мозку, тяжкість судинних уражень, що є надзвичайно важливим при енцефалопатії [4]. І. С. Зогуля та А. О. Волосовець зазначають, що домінування запально-автоімунного компонента у пацієнтів з гіпертензивною енцефалопатією призво-

дять до дифузного ураження перивентрикулярної білої речовини головного мозку, яке при магнітно-резонансній томографії виглядає як зони лейкоареозу, переважно лобної локалізації. Також реєструють розширення субарахноїдальних просторів, що вказує на зменшення маси мозкової речовини, інколи наявна помірна вентрикуломегалія [6]. І. Ю. Головач зауважує, що при дослідженні головного мозку в пацієнтів із ХСЕ за допомогою комп'ютерної томографії виявляють розширення субарахноїдальних просторів ("атрофію"), перивентрикулярне світіння, розширення шлуночків мозку; при магнітно-резонансній томографії в режимі T2 зазвичай спостерігають дрібноточкові множинні вогнища, які локалізуються в білій речовині [27]. А. В. Демченко, вивчаючи аспекти патогенезу, діагностики та лікування хронічної ішемії мозку, продемонструвала, що нейровізуалізаційні структурні зміни головного мозку виявлено у 81,7 % пацієнтів із хронічною ішемією мозку: розширення субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи – в 14,4 %, лейкоареоз – у 20,8 %, пост-ішемічні кісти – в 13,0 %, поєднання вогнищевих і дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – в 33,5 %. Лише у 18,3 % пацієнтів структурні зміни головного мозку були відсутніми [8].

Отже, нейрозапалення з активацією гліальних клітин та підвищенням рівня цитокінів, зокрема TNF $\alpha$ , за умови ХСЕ внаслідок дисфункції гематоенцефалічного бар'єру, дисбалану метаболізму нейротрансмітерів і нейротоксичності в подальшому може зумовити не лише поведінкові та когнітивні порушення, але й структурні зміни головного мозку, що потребує продовження вивчення із залученням більшої вибірки пацієнтів.

**ВИСНОВКИ.** При аналізі залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта G308A гена *TNF $\alpha$*  у пацієнтів із ХСЕ вірогідні відмінності в розподілі частот генотипів встановлено лише для нейровізуалізаційних змін (наявність/відсутність розширення субарахноїдальних просторів,  $\chi^2=8,33$ ;  $p=0,016$ ). Щодо розподілу частот алелів поліморфного варіанта G308A гена *TNF $\alpha$*  у пацієнтів із ХСЕ, то виявлено вірогідне переважання носіїв алеля А серед осіб з наявним розширенням субарахноїдальних просторів стосовно осіб з відсутнім їх розширенням (91,67 % проти 8,33 %). Отже, поліморфізм G308A гена *TNF $\alpha$*  впливає на структурні зміни головного мозку в осіб із ХСЕ, що потребує продовження вивчення із залученням більшої вибірки пацієнтів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ушакова Г. О. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії: монографія / Г. О. Ушакова, Я. В. Бабець, С. В. Кириченко; за ред. Г. О. Ушакової. – Дніпро: ДНУ імені Олеся Гончара, 2017. – 203 с.
2. Міщенко Т. С. Лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на фоні метаболічного синдрому / Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко, І. В. Здесенко // Укр. вісн. психоневрології. – 2019. – 27, № 1 (98). – С. 14–19.
3. Нові можливості у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: акцент на фактор росту нервів / Т. С. Міщенко, В. В. Соколік, В. М. Міщенко, І. В. Дарій // Психіатрія, неврологія та мед. психологія. – 2020. – Вип. 13. – С. 79–85.
4. Черній Т. В. Хронічна ішемія головного мозку. Сучасний погляд на проблему / Т. В. Черній, В. І. Черній, Д. В. Світлицька // Клінічна та профілактична медицина. – 2023. – № 3 (25). – С. 100–112.
5. Сірчак Є. С. Сучасні підходи до діагностики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на хронічний панкреатит / Є. С. Сірчак, В. І. Русин, С. М. Опаленик // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія "Медицина". – 2018. – Вип. 2 (58). – С. 125–129.
6. Зозуля І. С. Значення цереброваскулярної реактивності в розвитку та перебігу когнітивних пору-

- шень при гіпертензивній енцефалопатії / І. С. Зозуля, А. О. Волосовець // Укр. мед. часоп. – 2023. – № 2 (154). – С. 1–2.
7. Дисциркуляторна енцефалопатія. Сучасні аспекти етіопатогенезу / В. Бабійчук, І. Ломакін, О. Кудкоцева [та ін.] // Scientific Collection "Interconf". – 2022. – № 51. – С. 271–277.
8. Демченко А. В. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування): дис. ... доктора мед. наук: 14.01.15 / Демченко Аліна Вікторівна. – К., 2017. – 401 с.
9. Romay M. C. Emerging molecular mechanisms of vascular dementia / M. C. Romay, C. Toro, M. L. Iruela-Arispe // Curr. Opin. Hematol. – 2019. – 26. – P. 199–206.
10. Tian Z. Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects / Z. Tian, X. Ji, J. Liu // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – No. 23 (11). – P. 6224.
11. Woodburn S. C. The semantics of microglia activation: Neuroinflammation, homeostasis, and stress / S. C. Woodburn, J. L. Bollinger, E. S. Wohleb // J. Neuroinflamm. – 2021. – 18. – P. 258.
12. Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease / K. Belarbi, E. Cuvelier, M. A. Bonte [et. al.] // Mol. Neurodegener. – 2020. – 15. – P. 59.

13. Jalal F.Y. Hypoxia-induced neuroinflammatory white-matter injury reduced by minocycline in SHR/SP / F. Y. Jalal, Y. Yang, J. F. Thompson [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015. – **35**. – P. 1145–1153.
14. Neurological deficits caused by tissue hypoxia in neuroinflammatory disease / A. L. Davies, R. A. Desai, P. S. Bloomfield [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – **74**. – P. 815–825.
15. Khoshnam S. E. The Interplay of MicroRNAs in the Inflammatory Mechanisms Following Ischemic Stroke / S. E. Khoshnam, W. Winlow, M. Farzaneh // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2017. – **76**. – P. 548–561.
16. Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats / X. Fu, J. Zhang, L. Guo [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2014. – **126**. – P. 122–130.
17. Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders / N. Gonzalez Caldito // *Front Immunol.* – 2023. – **14**. – P. 1213448.
18. TNF- $\alpha$  (G-308A) Polymorphism, Circulating Levels of TNF- $\alpha$  and IGF-1: Risk Factors for Ischemic Stroke-An Updated Meta-Analysis / R. Duan, N. Wang, Y. Shang [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2022. – **14**. – P. 831910.
19. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. – *Lancet Neurol.* – 2019. – **18**. – P. 459–480.
20. Erkinen M.G. A clinical approach to diagnosing encephalopathy / M. G. Erkinen, A. L. Berkowitz // *Am. J. Med.* – 2019. – **132**, No.10. – P. 1142–1147.
21. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19 / J.A. Frontera, K. Melmed, T. Fang [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2021. – **35**, No. 3. – P. 693–706.
22. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : уніфікований клінічний протокол медичної допомоги [Електронний ресурс] // Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 р. № 602. – Режим доступу : [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod4ykpmd.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf).
23. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis / D. Lecca, Y. J. Jung, M. T. Scerba [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2022. – **18**, No.11. – P. 2327–2340.
24. TNF $\alpha$  G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults / B. C. Satterfield, J. P. Wisor, S. A. Field [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2015. – **47**. – P. 66–74.
25. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach / M. Tziastoudi, I. Chronopoulou, G. Pissas [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2023. – **14** (7). – P. 1488.
26. Duve K. V. The prevalence of C3953T IL1 $\beta$  gene and G308A TNF $\alpha$  gene polymorphic variants in the patients with different types of encephalopathies / K. V. Duve // *Georgian Medical News.* – 2023 – No. 7 (340). – P. 264–269.
27. Головач І. Ю. Дисциркуляторна енцефалопатія: деякі патогенетичні, клінічні та лікувальні аспекти / І. Ю. Головач // *Ліки України.* – 2011. – № 4 (150). – С. 60–67.

## REFERENCES

1. Ushakova, G.O., Babets, Y.V., Kyrychenko, S.V. (2017). *Molecular mechanisms of development of encephalopathy: monograph*. Dnipro: Oles Gonchar Dnipro National University [in Ukrainian].
2. Mishchenko, T.S., Mishchenko, V.M., Zdesenko, I.V. (2019). Treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy on a background of metabolic syndrome. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, 27, 1(98), 14-19 [in Ukrainian].
3. Mishchenko, T.S., Sokolik, V.V., Mishchenko, V.M., Darii, I.V. (2020). New opportunities in treatment of patients with discirculatory encephalopathy: emphasis on nervous growth factor. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*, 13, 79-85 [in Ukrainian].
4. Chernii, T.V., Chernii, V.I., Svitlytska, D.V. (2023). Chronic cerebral ischemia. Modern view of the problem. *Clinical and Preventive Medicine*, 3 (25), 100-112 [in Ukrainian].
5. Sirchak, E.S., Rusyn, V.I., Opalenyk, S.M. (2018). Modern approaches to the diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in patients with chronic pancreatitis. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, series "Medicine"*, 2 (58), 125-129 [in Ukrainian].
6. Zozulya, I.S., Volosovets, A.O. (2023). The importance of cerebrovascular reactivity in the onset and development of cognitive disorders, associated with hypertensive encephalopathy. *Ukrainian Medical Journal*, 2 (154), 1-2 [in Ukrainian].
7. Babiichuk, V., Lomakin, I., Kudokotseva, O., Babiichuk, L., Aydarova, V. (2022). Dyscirculatory encephalopathy. modern aspects of etiopathogenesis. *Scientific Collection "InterConf"*, 51, 271-277 [in Ukrainian].
8. Demchenko, A.V. (2017). Chronic cerebral ischemia (aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment). Doctor's thesis. (14.01.15 – nervous diseases), Kyiv [in Ukrainian].
9. Romay, M.C., Toro, C., Iruela-Arispe, M.L. (2019). Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. *Curr. Opin. Hematol*, 26, 199-206.
10. Tian, Z, Ji X, Liu, J. (2022) Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects. *Int. J. Mol. Sci.*, 23 (11), 6224.
11. Woodburn, S.C., Bollinger, J.L., Wohleb, E.S. (2021). The semantics of microglia activation: Neuro-



inflammation, homeostasis, and stress. *J. Neuroinflamm*, 18, 258.

12. Belarbi, K., Cuvelier, E., Bonte, M.A., Desplanque, M., Gressier, B., Devos, D., Chartier-Harlin, M.C. (2020). Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Mol. Neurodegener*, 15, 59.

13. Jalal, F.Y., Yang, Y., Thompson, J.F., Roitbak, T., Rosenberg, G.A. (2015). Hypoxia-induced neuroinflammatory white-matter injury reduced by minocycline in SHR/SP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 35, 1145-1153.

14. Davies, A.L., Desai, R.A., Bloomfield, P.S., McIntosh, P.R., Chapple, K.J., Linington, C., Fairless, R., Diem, R., Kasti, M., Murphy, M.P. (2013). Neurological deficits caused by tissue hypoxia in neuroinflammatory disease. *Ann. Neurol.*, 2013, 74, 815-825.

15. Khoshnam, S.E., Winlow, W., Farzaneh, M. (2017). The Interplay of MicroRNAs in the Inflammatory Mechanisms Following Ischemic Stroke. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2017, 76, 548-561.

16. Fu, X., Zhang, J., Guo, L., Xu, Y., Sun, L., Wang, S., Feng, Y., Gou, L., Zhang, L., Liu, Y. (2014). Protective role of luteolin against cognitive dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 126, 122-130.

17. Gonzalez Caldito N. (2023). Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol.*, 14, 1213448.

18. Duan, R., Wang, N., Shang, Y., Li, H., Liu, Q., Li, L., Zhao, X. (2022). TNF- $\alpha$  (G-308A) Polymorphism, Circulating Levels of TNF- $\alpha$  and IGF-1: Risk Factors for Ischemic Stroke-An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*, 14, 831910.

19. GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, 18, 459-480.

20. Erkinen, M.G., Berkowitz, A.L. (2019). A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am. J. Med.*, 132 (10), 1142-1147.

21. Frontera, J.A., Melmed, K., Fang, T., Granger, A., Lin, J., Yaghi, S., Zhou, T., Lewis, A., Kurz, S., Kahn, D.E., de Havenon, A., Huang, J., Czeisler, B.M., Lord, A., Meropol, S.B., Troxel, A.B., Wisniewski, T., Balcer, L., Galetta, S. (2021). Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care*, 35 (3), 693-706.

22. Unified clinical protocol for medical care for ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation). Approved by Order of the Ministry of Health on August 3, 2012 No. 602. Access mode: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod4ykpmd.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf) [in Ukrainian].

23. Lecca, D., Jung, Y.J., Scerba, M.T., Hwang, I., Kim, Y.K., Kim, S., Modrow, S., Tweedie, D., Hsueh, S.C., Liu, D., Luo, W., Glotfelty, E., Li Y., Wang, J.Y., Luo, Y., Hoffer, B.J., Kim, D.S., McDevitt, R.A., Greig N.H. (2022). Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimers Dement*, 18(11), 2327-2340.

24. Satterfield, B.C., Wisor, J.P., Field, S.A., Schmidt, M.A., Van Dongen, H.P. (2015). TNF $\alpha$  G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults. *Brain Behav Immun*, 47, 66-74.

25. Tziastoudi, M., Chronopoulou, I., Pissas, G., Cholevas, C., Eleftheriadis, T., Stefanidis, I. (2023). Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. *Genes (Basel)*, 14(7), 1488.

26. Duve, K.V. (2023). The prevalence of C3953T IL1 $\beta$  gene and G308A TNF $\alpha$  gene polymorphic variants in the patients with different types of encephalopathies. *Georgian Medical News*, 7 (340), 264-269.

27. Holovach, I.Yu. (2011). Discirculatory encephalopathy: some pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Medicines of Ukraine*, 4 (150), 60-67 [in Ukrainian].

Отримано 10.08.2023

Адреса для листування: Х. В. Дуве, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Тролейбусна, 14, Тернопіль, 46027, Україна, e-mail: [duve.khrystyna@gmail.com](mailto:duve.khrystyna@gmail.com).

Kh. V. Duve

I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## THE STUDY OF ASSOCIATIONS BETWEEN TNF $\alpha$ G308A GENE POLYMORPHISM AND CLINICAL-NEUROLOGICAL, NEUROIMAGING, HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VASCULAR ENCEPHALOPATHY IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

### Summary

**Introduction.** Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) is involved in neuroinflammation, which is an essential link in the pathogenesis of vascular encephalopathy in chronic cerebral ischemia (CCI), and polymorphism of the TNF $\alpha$  gene can significantly influence the susceptibility to the occurrence of diseases associated with neuroinflammation and determine them.

**The aim of the study** – to study probable associations of the G308A polymorphic variant of the TNF $\alpha$  gene with clinical-neurological, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction in patients with CCI.

**Research Methods.** During 2021–2022, 145 patients with CCI that were undergoing treatment on the basis of the communal non-profit enterprise “Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital” were examined, of whom 18 patients underwent molecular genetic research; the control group consisted of 12 practically healthy individuals. Clinical and neurological examination was carried out according to a standard scheme; neuroimaging study of the brain was carried out using multislice computed tomography (MSCT) (devices from Asteion 4 Toshiba or Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Japan) or magnetic resonance imaging (MRI) (“Siemens Magnetom Avanto” 1.5 T, with advanced TIM technology, Germany); the state of cerebral blood flow was studied using transcranial duplex scanning of intracranial vessels and extracranial sections of brachiocephalic vessels using a Philips HDI device; cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA). A molecular genetic study of the G308A polymorphic variant of the TNF $\alpha$  gene was carried out in a molecular genetic laboratory of the State institution “Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv. Statistical processing of the results was carried out using “STATISTICA 13.0”.

**Results and Discussion.** Analyzing the dependence of clinical neurological syndromes, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction on the G308A polymorphic variant of the TNF $\alpha$  gene in patients with CCI, significant differences in the distribution of genotype frequencies were established only for neuroimaging changes (presence/absence of dilatation of subarachnoid spaces,  $\chi^2=8.33$ ;  $p=0.016$ ). Regarding the distribution of allele frequencies of the G308A polymorphic variant of the TNF $\alpha$  gene in patients with CCI, a significant predominance of allele A carriers was revealed among individuals with existing dilatation of the subarachnoid spaces in relation to individuals with present dilatation of the subarachnoid spaces (91.67 % against 8.33 %).

**Conclusions.** TNF $\alpha$  F G308A gene polymorphism affects structural changes in the brain in patients with CCI, which requires continued study involving a larger sample of individuals.

KEY WORDS: vascular encephalopathy in chronic cerebral ischemia; tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); TNF $\alpha$  gene G308A polymorphism; syndromic characteristics; neuroimaging changes in the brain; cognitive dysfunction.