

## ОГЛЯДИ

### РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ТА ЇХ НАСЛІДКИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури)\*

Архипкіна Т. Л., Бондаренко В. О., Любимова Л. П., Місюра К. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є гетерогенним ендокринним розладом, що зустрічається у 12–18 % жінок репродуктивного віку і характеризується гіперандрогенією, полікістозом яєчників, овуляторною дисфункцією і безпліддям [1] та пов'язаний з метаболічними порушеннями, такими як резистентність до інсуліну, ожиріння й діабет [2]. На сьогодні вже доведено, що формування даного синдрому відбувається на тлі множинних генетичних та епігенетичних змін [3]. Особливого значення в генетиці мультифакторних захворювань, зокрема СПКЯ, приділяють фолатному циклу — циклу каскадних ферментативних утворень похідних фолієвої кислоти (ФК), тобто фолатів, які в організмі перетворюються на їх відновлену активну форму, а саме тетрагідрофолат (ТНФ) — сполуку, що має

особливу біологічну активність та приймає участь у базових шляхах метаболізму клітин [4, 5].

ФК є молекулою, яка складається з птеройдної кислоти та одного (моноглутамат) або кількох (поліглутамат) залишків глютамінової кислоти. Їжа, особливо свіжа зелень, печінка, дріжджі та деякі фрукти, в основному містять відновлені поліглутамати, які гідролізуються до моноглутамату та в подальшому абсорбуються в проксимальному відділі тонкого кишківника [4, 6]. В ентероцитах відбувається процес метилювання фолатів, після чого вони надходять у кров у вигляді 5-метилтетрагідрофолату. Всередині клітин 5-метилтетрагідрофолат постає в якості донора метильної групи й основного джерела ТНФ [4, 6–8]. Останній є акцептором великої

\* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів-кандидатів щодо ефективності різних варіантів терапії цукрового діабету 2 типу, ожиріння та ендокринно обумовленого безпліддя» (№ держреєстрації 0122U200336).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 22.03.2023.

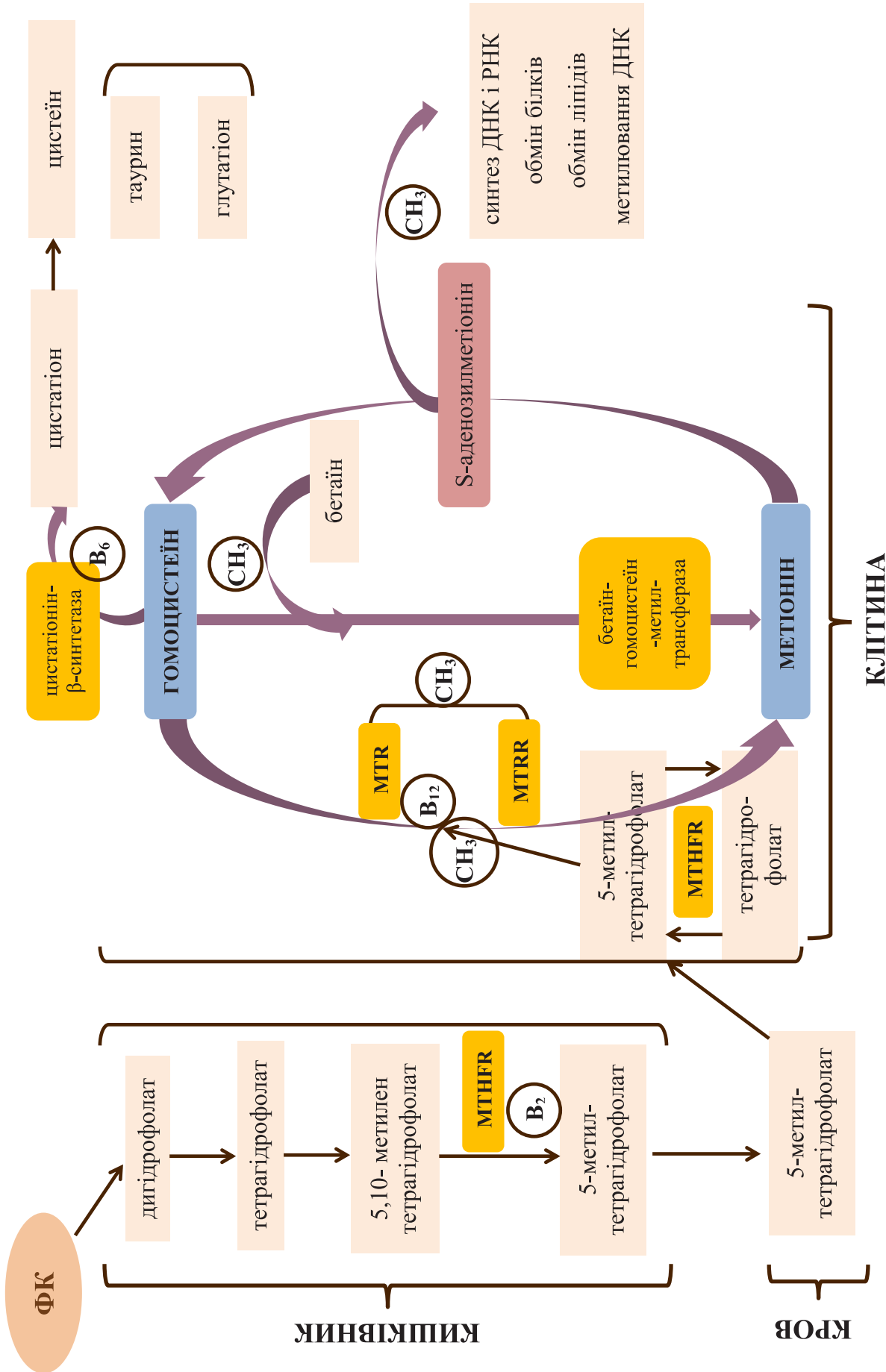


Рис. 1. Фолатний цикл, метилювання та транссульфування

кількості моноуглецевих фрагментів, перетворюючись на різні види фолатів, які є специфічними коферментами в цілій низці внутрішньоклітинних реакцій синтезу амінокислот, нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів й вітамінів [6, 7].

Однією з реакцій, що вимагає наявності 5-метилтетрагідрофолату в якості донора метильної групи, є реметилування гомоцистеїну (ГЦ) у метіонін [6, 7, 9]. Метіонін — незамінна амінокислота, що відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному метаболізмі. Він необхідний для ініціації синтезу білкових молекул та S-аденозилметіоніну [9]. Існує замкнутий цикл, в якому метіонін постійно перетворюється на ГЦ і навпаки (рис. 1). Робота даного циклу можлива лише завдяки надходженню метильних груп із циклу обміну фолатів. При дефіциті фолатів або змінах у їх метаболізмі процес перетворення ГЦ на метіонін порушується, і це призводить до того, що метіонін, відпрацювавши в реакціях метилування, трансформується у ГЦ, а можливості до відновлення не має. Отже, ГЦ накопичується в надлишкових кількостях і надає токсичні ефекти на цілий ряд тканин в організмі [10]. Утилізація ГЦ відбувається шляхом реметилування до метіоніну та транссульфування до цистеїну, тобто, ГЦ може реметилуватися в метіонін за участю як фолат-залежних, так і фолат-незалежних механізмів, і це значною мірою пов'язано з активністю ферментів, які знаходяться на перехресті трьох ключових метаболічних шляхів: фолатного та метіонінового циклів й транссульфування [11]. Для того, щоб відбулося фолат-залежне реметилування, фермент метіонін-синтаза (MTR) повинен утилізувати метильну групу з 5-метилтетрагідрофолату, який утворюється за участю ферменту 5,10-метилентетрагідро-фолат-редуктаза (MTHFR) [12]. MTR представлена у всіх тканинах. Для роботи MTR необхідний метилкобаламін, похідне вітаміну  $B_{12}$ , оскільки MTR забезпечує перетворення ГЦ на метіонін за допомогою реакції, в якій метилкобаламін виступає в ролі проміжного переносника тієї самої метильної групи, донором якої й постає 5-метилтетрагідрофолат. При цьому

відбувається окислення кобаламіну, та фермент MTR переходить у неактивний стан. Відновлення функції даного ензиму можливе в ході реакції метилування за участю ферменту метіонін-синтази-редуктази (MTRR). Донором метильної групи в даному випадку є активована форма метіоніну — S-аденозилметіонін, яка використовується також й для метилування інших сполук: ДНК, РНК, білків і фосфоліпідів [11, 13].

При фолат-незалежному реметилуванні в якості донора метильної групи використовується бетаїн, а реакцію перетворення ГЦ на метіонін каталізує фермент бетаїн-гомоцистеїн-метил-трансфераза [14, 15].

У процесі транссульфування фермент цистатіонін- $\beta$ -синтетаза каталізує перетворення ГЦ та серину в цистатіонін, який потім піддається гідролізу з утворенням цистеїну та  $\alpha$ -кетобутирату під впливом цистатіонази. В даному випадку в якості коферменту в обох реакціях використовується вітамін  $B_6$ . Надлишок цистеїну окислюється до таурину та неорганічних сульфатів або виділяється із сечею [4, 13].

Реметилування по першому фолат-залежному шляху відбувається у всіх тканинах організму людини, у той час як трансметилування та транссульфатування за участі ферментів бетаїн-залежної реакції зосереджені майже виключно в печінці і нирках [14].

Отже, повноцінний цикл обміну фолатів і пов'язаних з ним клітинних процесів в організмі можливий тільки при достатньому надходженні ФК та при нормальному функціонуванні ферментів фолатного циклу: MTHFR, MTR, MTRR. Водночас, слід зазначити особливу роль генів, які кодують ферменти даного циклу, оскільки дефіцит метильної групи безпосередньо пов'язаний з поліморфізмами у цих генах. Поліморфні варіанти генів MTHFR, MTR та MTRR обумовлюють різну функціональну значимість білкових продуктів, які впливають на великий спектр біохімічних реакцій у фолатному циклі і, на думку ряду авторів, можуть розглядатися як фактор ризику розвитку гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), фолатдефіцитних станів та цілого ряду пов'язаних з ними захворювань [4, 6, 7, 12, 13, 16].

В даний час активно вивчаються зв'язки між поліморфізмами генів, які впливають на метаболізм ГЦ, та самим ГЦ, похідними ФК й іншими вітамінами групи В [17]. На сьогодні вважається, що вирішальне значення для підтримки адекватного пулу метіоніну та для забезпечення того, щоб концентрація ГЦ не досягала токсичного рівня, має ген МТНFR [12, 13]. Ген МТНFR локалізується на короткому плечі хромосоми 1 (1p36.3) й складається з 11 екзонів. Довжина всього регіону, що кодує, становить близько 1980 пар нуклеотидів. При вродженому поліморфізмі даного гену, який зустрічається у 15–20% населення в гомозиготній, а у 40–60% в гетерозиготній формах, розвивається зниження активності ферменту МТНFR [18, 19]. Необхідно зазначити, що активність ензиму значно знижується, як при гомозиготній так і при гетерозиготній формах поліморфізму. Враховуючи, що фермент МТНFR перетворює всі неактивні форми фолатів, які надійшли в організм (у тому числі й таблетована синтетична ФК), та ті, що знаходяться в клітинах, в біологічно активний 5-метилтетрагідрофолат, то зниження функціональної активності ензиму веде до різкого зменшення утворення активних форм й виникнення дефіциту фолатів та розвитку ГЦ. Описано біля 700 однонуклеотидних поліморфізмів гена МТНFR, 20 з яких призводять до суттєвих порушень функції ферменту. На сьогодні найбільш вивченими та найбільш клінічно значущими вважаються два поліморфні локуси гену МТНFR: С677Т і А1298С, які супроводжуються зниженням активності ферменту МТНFR [20]. Вважається, що поліморфізм МТНFR С677Т пов'язаний із заміною нуклеотиду цитозин (С) на тимін (Т), призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на валін на ділянці молекули ферменту МТНFR. Поширеність мутантного алелю 677Т гена МТНFR у популяціях світу характеризується географічною та етнічною варіабельністю: даний алель частіше зустрічається в іспанців 55%, і знижується до 6% у африканців, аборигенів Австралії та Шрі-Ланки. В Європі найменшу частоту алелю 677Т виявлено у скандинавів [21, 23]. В Україні

середня частота поліморфізмів (С/Т + Т/Т), за даними з різних регіонів України, складає 50,9% [23]. Внаслідок даного поліморфізму у людей з гомозиготною і гетерозиготною мутацією відзначається термолабільність МТНFR, а ферментативна активність знижується приблизно до 70% та 35% відповідно [20, 24]. Водночас, наявні дані наукових досліджень неоднозначні. Так у роботі Waśkiewicz A. (2011) та співавт. не виявлено кореляційної залежності між поліморфізмами МТНFR С677Т та рівнем фолату ані у жінок, ані у чоловіків, однак зауважується, що низький рівень фолату та гомозиготний поліморфізм МТНFR Т677Т можуть надавати синергетичний вплив на підвищення концентрації ГЦ в плазмі [25]. Проведений у 2015 році мета-аналіз показав, що у жінок віком 12–49 років концентрація фолатів в крові корелює з генотипом за поліморфізмом С677Т МТНFR [26].

Другим за поширеністю поліморфізмом у гені МТНFR є заміна основи аденіну (А) на цитозин (С) у позиції 1298, що призводить до заміщення глутамінової кислоти на аланін на ділянці молекули ферменту. Частота патологічного алелю 1298С також значно варіюється в усьому світі: канадці та європейці (36%), ізраїльтяни (34%), американці (32%), португальці (28,3%), китайці (17%) [27, 28]. В Україні прогнозована частота даного поліморфізму в популяції складає 54,7% [23]. У гомозигот з поліморфним алелем 1298С активність ферменту становить 60% у порівнянні із гомозиготами А1298А, що призводить до порушення метаболізму фолатів і процесів метилювання в клітині, хоча і не так суттєво, як при наявності алелю 677Т [29–31]. До того ж припускається, що на відміну від поліморфізму С677Т, гетерозиготність і гомозиготність по мутації 1298С не супроводжується підвищенням концентрації загального ГЦ та зменшенням рівня фолату в плазмі [32]. Однак, компаунд-гетерозиготність за двома алелями — 677Т і 1298С — супроводжується зниженням активності ферменту на 40–50%, підвищенням концентрації ГЦ в плазмі та зниженням рівня фолату, подібно до гомозиготних носіїв алелю 677Т. Водночас, існують дослідження, в яких не

визначено ГГЦ серед гомозиготних носіїв патологічного алелю 1298С, навіть якщо знижувалася ферментативна активність МТНFR, яка мала термолабільну природу, що спонукає до подальших досліджень [33].

До комплексного обстеження, щодо визначення генетичного поліморфізму, пов'язаного з порушенням обміну фолатів, окрім гену МТНFR, додатково включені ще два гени: МTR і МTRR, які кодують ферменти, що беруть участь у метилюванні, синтезі ДНК і білків, та відповідальні за перетворення ГЦ на метіонін [11]. Ген МTR локалізований на хромосомі 1q43 та кодує цитоплазматичний фермент МTR. При поліморфізмі гену МTR А2756G відбувається заміщення аденіну (А) у позиції 2756 на гуанін (G), і це призводить до заміни аспарагінової кислоти на гліцин у ферменті МTR та, як наслідок, зниження його активності. Частота виникнення генотипів А/Г, G/G становить 20–30% у європейській популяції [11], тоді як прогнозована частота в українській популяції складає до 57% [23]. Алель МTR 2756G впливає на зв'язування допоміжних білків, що необхідні для відновного метилювання та реактивації вітаміну В<sub>12</sub> — кофактору, який може бути інактивований шляхом окислення під час каталізу [34].

Ген МTRR картований на хромосомі 5 в локусі 5p15.3-p15.2. У цьому гені описані різні типи мутацій та кілька поліморфних варіантів. Поліморфізм А66G у 4 рази знижує активність ферменту МTRR. Цей поліморфізм дуже поширений в європейській популяції, а частота гетерозиготних носіїв алелю 66G становить близько 45–50%, а гомозиготних — 29,6%. Частоти генотипів в українській популяції відрізняються від європейських високою питомою вагою гомозигот (37,0%) [11], а прогнозована частота мутантного алелю 66G МTRR складає 58,3-78,5% [23]. При даному поліморфізмі МTRR А66G відбувається заміна аденіну (А) на гуанін (G) та заміна амінокислотного залишку ізолейцину на метіонін, що призводить до зниження функціональної активності ферменту МTRR і, відповідно, порушує зв'язування МTRR з МTR-кобаламін-комплексом, знижуючи швидкість реме-

тилювання ГЦ [35]. Сам по собі поліморфізм МTRR А66G істотно не впливає на рівень фолату, однак його комбінація з поліморфізмом МТНFR С677Т надає суттєвого інтерактивного впливу на загальну концентрацію ГЦ і фолату в сироватці крові [35].

Отже, на формування ГГЦ значною мірою впливають два ферменти: МТНFR і МTRR, активність яких залежить від існування поліморфізмів їх генів (МТНFR С677Т, МТНFR А1298С та МTRR А66G), що обумовлюють різну функціональну значимість білкових продуктів, впливають на широкий спектр біохімічних перетворень під час фолатного циклу і, на думку деяких авторів, можуть розглядатися як чинники ризику низки захворювань [36, 37]. Однак роль їх в етіопатогенезі різної патології залишається остаточно не визначеною.

В останні роки виявлення зв'язку між поліморфними варіантами генів фолатного обміну та СПКЯ приваблює дослідників різних країн. Існуючі на сьогодні дані вказують на те, що у хворих на СПКЯ значно частіше, ніж у здорових жінок, зустрічається ГГЦ, яка може бути одним із факторів ризику розвитку даного захворювання та є підґрунтям для виникнення притаманних йому метаболічних й репродуктивних розладів [38, 39]. Дані мета-аналізу та наших власних досліджень показали, що у молодих жінок, хворих на СПКЯ, існують прямі кореляційні зв'язки між ГГЦ та гіперандрогенемією, інсулінорезистентністю й надлишковою вагою [40, 41]. В дослідженнях наступних років доведено, що підвищені рівні ГЦ модулюють поляризацію макрофагів М2 за допомогою пригнічення естрогену, сприяють формуванню резистентності до інсуліну та запаленню жирової тканини, що вказує на роль ГГЦ в формуванні різних компонентів метаболічного синдрому у хворих на СПКЯ [42, 43]. Також вже відомо, що у молодих пацієнток зі СПКЯ, наслідком ГГЦ є порушення структури та функції ендотелію й, відповідно, балансу ендотеліальних факторів, які контролюють тонус судин [44, 45]. Ендотеліальна дисфункція є фактором ризику для розвитку серцево-судинної патології, а саме атеросклеротичних змін, тромбо-

емболічних ускладнень, ішемічної хвороби серця та інсультів, а ГГЦ розглядається як клінічний маркер цих захворювань [46]. Особливу актуальність це набуває з огляду на те, що вже доведена висока частота серцево-судинної патології серед хворих на СПКЯ, а сам СПКЯ вважається фактором ризику її виникнення [45, 47]. Дисфункція ендотелію та судинного тонуусу також призводить до порушення адекватного ангіогенезу, від якого в значній мірі залежать фолікулогенез, формування домінантного фолікулу, якість оваріального резерву [48, 49], та є підґрунтям для розвитку репродуктивних розладів, які у хворих на СПКЯ зустрічаються значно частіше: безпліддя, збільшений ризик втрати вагітності, гестози, плацентарна недостатність, затримка розвитку плода [36]. Таким чином, все вище зазначене свідчить про те, що ГГЦ може мати вагому роль в патогенезі СПКЯ, а ідентифікація причин її виникнення, у тому числі й генетичних, є важливою частиною досліджень у вивченні хвороби.

З того часу, коли вперше з'явилися наукові дані щодо існування зв'язку між поліморфізмами МТНFR С677Т, А1298С та СПКЯ [50], постійно проводяться дослідження, однак отримані результати непереконливі та доволі суперечливі. Так Vagos P.G. та співавт. (2009), Young Ho Lee та співавт. (2014) провели аналіз 6 з 9 досліджень та не знайшли доказів щодо зв'язку між поліморфізмом МТНFR С677Т та СПКЯ й зазначили необхідність подальших досліджень в напрямку визначення механізму, що лежить в основі асоціації поліморфізму МТНFR С677Т з компонентами метаболічного синдрому [51, 52]. Подібного висновку дійшли й S. Justin Carlus зі співавт. (2016), проаналізувавши тринадцять досліджень та зробивши припущення, що поліморфізм МТНFR С677Т не є клінічно значущим при СПКЯ в більшості популяцій [53]. На відміну від попередніх науковців Li-Yuan Fu зі співавт. (2016) проаналізувавши 10 досліджень, дійшли висновку, що алель 677Т підвищує схильність до СПКЯ, причому її ступінь є більш виразним у європейців, ніж у представників азійської популяції [54]. В 2017 році Lihong Wang зі співавт. зазна-

чили, що алель 677Т тісно пов'язаний з ризиками СПКЯ й у популяціях Близького Сходу, однак надійність даного аналізу перевіряється [55]. Вже у 2019 році Xiaooue Zhu зі співавт. показали, що поліморфізм МТНFR С677Т все ж таки може бути генетичним фактором ризику СПКЯ, зокрема, й в азійській популяції, та зауважили, що СПКЯ також може бути асоційований з поліморфізмом МТНFR А1298С [56]. Аналіз 7 досліджень, проведений Li Y. та співавт. у 2020 році, дозволив зробити висновок, що у мутації МТНFR С677Т алель Т несе більш підвищений ризик розвитку СПКЯ порівняно з алелем С, причому даний зв'язок більш виразний у представників населення Азії та Туреччини, що передбачає існування генетичного поліморфізму між різними етнічними групами. Авторами було висунуто припущення, що цей поліморфізм можливо розглядати в якості потенційного біомаркера, який зможе дозволити ранню діагностику і спланувати оптимальну терапію для окремого пацієнта [57]. У 2021 році, підводячи підсумки попередніх досліджень, Feng W. зі співавт. дійшли висновку, що існує зв'язок між поліморфізмом МТНFR А1298С та СПКЯ, який опосередкований рівнем ГЦ в сироватці крові, тобто наявність мутації МТНFR А1298С напряму корелює з підвищенням концентрації ГЦ та ризиком виникнення СПКЯ [35].

Таким чином, дані результатів існуючих на сьогодні наукових досліджень щодо визначення поліморфізму генів фолатного циклу в формуванні СПКЯ залишаються вкрай суперечливими. Для цього є кілька можливих причин. По-перше, завдяки складному патогенезу СПКЯ та, як наслідок, чітко невизначеним критеріям діагностики, у різних дослідженнях існує велика фенотипічна неоднорідність. По-друге, більшість досліджень не мають достатньої доказової сили через невеликий розмір вибірки, наслідком чого можуть бути помилкові позитивні та помилкові негативні асоціації. Однак, зусилля щодо збільшення розміру вибірки часто ставлять під загрозу збереження однорідності у групі та, відповідно, виникає необхідність чіткого визначення діагностичних критеріїв.

По-третє, в багатьох дослідженнях оцінювали вплив лише окремих поліморфізмів в кожному гені і не вивчали варіації в цілому. Отже, доведеться ще пройти довгий шлях, перш ніж ми повністю зрозуміємо вплив поліморфізму генів фолатного циклу на таке складне мультифакторне захворювання, як СПКЯ.

Однак цей шлях є вкрай необхідним, оскільки з'ясування генів-кандидатів розвитку СПКЯ буде впливати на розуміння патогенезу, перебіг, негативні наслідки, діагностику та розробку лікувальних

заходів, що й спонукає для подальших досліджень.

Все вище наведене щодо ролі генетичного поліморфізму фолатного циклу в формуванні СПКЯ стало підґрунтям для проведення в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» науково-дослідної теми «Визначення ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів-кандидатів щодо ефективності різних варіантів терапії цукрового діабету 2 типу, ожиріння та ендокринно обумовленого безпліддя» № 0122U200336

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Azziz R. *Obstet Gynecol* 2018;132(2): 321-336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- Ozegowska K, Korman M, Szmyt A, Pawelczyk L. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(24): 9291. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249291>
- Zhu T, Goodarzi M. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(3): e899-e911. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab757>
- Shaldzhyan AL, Vartanyan GS, Saaryan AV, Agadzhanov MI. *Obesity and metabolism* 2016;13(3): 9-14. <https://doi.org/10.14341/OMET201639>
- Mo W, Ding Y, Zheng Y, et al. *Breast J* 2020;26(3): 484-487. <https://doi.org/10.1111/tbj.13527>
- Zappacosta B, Mastroiacovo P, Persichilli S, et al. *Nutrients* 2013;5(5): 1531-1543. <https://doi.org/10.3390/nu5051531>
- Kako K, Kim JD, Fukamizu A. *J Biochem* 2019;165(1): 9-18. <https://doi.org/10.1093/jb/mvy075>
- Watkins D, Rosenblatt D. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(4): 665-670. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9418-1>
- Grechanina E, Matalon RK, Holmse BB. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(1): 30.
- Scazzo C, Bono A, Tornese F, et al. *Clin Lab Sci* 2014; 44(3): 286-90.
- Grechanina E, Lesovoy V, Myasoedov V, et al. *Ultrasonic perinatal diagnostics* 2010;29: 27-59.
- Portillo F, Vázquez J, Pajares M. *Biochimie* 2020;173: 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.015>
- Grarup N, Sulem P, Sandholt C, et al. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003530. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003530>
- Grechanina E. *Clinical genetics and perinatal diagnostics* 2013;1(2): 19-35.
- Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. *Int J Mol Sci* 2016;17(10): E1733. <http://doi.org/10.3390/ijms17101733>
- Sabbagh AS, Mahfoud Z. *Genet Test* 2008;12(1): 75-80. <https://doi.org/10.1089/gte.2007.0064>
- Wilson C, McNulty H, Scott J, et al. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 156-165. <https://doi.org/10.1017/S0029665109991728>
- Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. *Nat Genet* 1994;7(2): 195-200. <https://doi.org/10.1038/ng0694-195>
- Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. *Mol Genet Metab* 1998;64: 169-172.
- Bagley PJ, Selhub J. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 13217-13220. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13217>
- Khodzhamova NK, Karimov KhYa, Rakhmankulova ZZ, Boboev KT. *Modern Pediatrics* 2017;1(81): 121-126.
- Amouzou EK, Chabi NW, Adjalla CE, et al. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 619-624. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.619>
- Fesai OA, Strelko GV, Zaichenko GV, Ulanova VV. *Reprod Endocrinol* 2018;4(42): 22-27. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.21-27>
- Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. *JAMA Neurol* 2017;74: 1246-1254. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2017.1658>
- Waśkiewicz A, Piotrowski W, Broda G, et al. *Kardiologia Pol* 2011;69(12): 1259-1264. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2017.1658>
- Tsang BL, Devine Owen J, Cordero Amy M, et al. *J of Clin Nutrition* 2015; 101(6): 1286-1294. <http://doi.org/10.3945/ajcn.114.099994>
- Mehta NN. *Nat Genet* 2011;43(4): 339-344. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960989>
- Balderrábano-Saucedo NA, Sánchez-Urbina R., Sierra-Ramírez JA, et al. *Pediatr Cardiol* 2013;34(1): 46-51. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0380-y>
- Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, et al. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1044-1051. <https://doi.org/10.1086/301825>
- Chorna LB, Akopyan HR, Makuh HV, Fedorik IM. *Cytology and genetics* 2011;3: 51-56.
- Fedota AM, Roschenyuk LV, Goraychuk IV, et al. *Factors of experimental evolution of organisms* 2016;18: 257-261.

32. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL, et al. *Eur J Clin Nutr* 2008;62: 1010-1021. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602810>
33. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, et al. *Nutrients* 2015;7(8): 6670-6687. <https://doi.org/10.3390/nu7085303>
34. Olteanu H, Munson T, Banerjee R. *Biochemistry* 2002; 41(45): 13378-13385. <https://doi.org/10.1021/bi020536s>
35. Feng W, Zhang Y, Pan Y, et al. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00688-8>
36. Chang H, Xie L, Ge H, et al. *Reprod Biomed Online* 2019; 38(6): 990-998. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.046>
37. Chen Y, Fang S. *Endocrine Connections* 2018;7(5): R187-R195. <http://doi.org/10.1530/EC-18-0121>
38. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, et al. *Obstet Gynecol* 2008;111(2Pt1): 385-395. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000296657.41236.10>
39. Mondal K, Chakraborty P, Kabir S. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503(1): 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.078>
40. Arkhypkina T. L. *World of med and biol* 2015;48(1): 9-13.
41. Meng Y, Chen X, Peng Z, et al. *PLoS one Online* <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157389>.
42. Nsrallah AA, Fatah AHA, Ahmed HS. *J Gene Med* 2019; 21(4): e3076. <https://doi.org/10.1002/jgm.3076>
43. Qi X, Zhang B, Zhao Y, et al. *Endocrinol* 2017;158(5): 1181-1193. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00039>
44. Arkhypkina TL. *Probl endocrinol pathologies* 2015; 1(51): 15-20.
45. Chen LH, Lin CP, Wu HM., Chu PH. *Reprod BioMed Online* 2023;46(2): 391-398. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.11.013>
46. Schiuma N, Costantino A, Bartolotti T, et al. *J Endocrinol Invest* 2020;43(6): 779-786. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01163-x>
47. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. *Endocrinol Rev* 2012;33(5): 812-841. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1003>
48. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F, et al. *J Clin Lab Analysis* 2021;9: e23948. <http://doi.org/10.1002/jcla.23948>
49. Hou N, Chen S, Chen F, et al. *Reprod BioMed Online* 2016;32(4): 407-413. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.01.009>
50. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. *Metabolism* 1999;48: 1589-1595. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(99\)90250-017](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(99)90250-017)
51. Pantelis GB, *Mol Hum Reprod* 2009;15(1): 19-26. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan072>
52. Lee YH, Song GG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175: 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.030>
53. Carlus SJ, Sarkar S, Bansal SK, et al. *PLoS One* 2016;11(3): e0151510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151510>
54. Fu Li-yuan, Dai Li-meng, Li Xiao-gang, et al. *J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172: 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.001>
55. Wang L, Xu W, Wang C, et al. *Oncotarget* 2017;8(35): 59509-59517. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18472>
56. Zhu X, Hong X, Chen L. *Gene* 2019;719: 144079. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144079>
57. Li Y., Zhu H., Liu M, et al. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(4): e18720. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018720>

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ  
У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ТА ЇХ НАСЛІДКИ У ЖІНОК,  
ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ  
(огляд літератури)**

Архипкіна Т. Л., Бондаренко В. О., Любимова Л. П., Місюра К. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш поширеною ендокринною репродуктопатією, актуальність якої постійно зростає. На сьогодні вважається, що формування СПКЯ відбувається на тлі множинних генетичних та епігенетичних змін, і особливе значення приділяється генам фолатного циклу. У даному огляді проведено аналіз літературних джерел щодо ролі найбільш досліджених та клінічно вагомих поліморфних генів фолатного циклу. Дано оцінку значущості зниження активності ферментів фолатного циклу 5,10-метилентетрагідро-фолат-редуктази (MTHFR), метіонін-синтази (MTR), метіонін-синтази-редуктази (MTRR) за наявності поліморфних варіантів генів, які їх кодують (MTHFR алель 677T, MTHFR алель 1298C та MTRR алель 66G), у формуванні гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Дані літератури свідчать про те, що ГГЦ зустрічається частіше у хворих на СПКЯ, ніж у здорових жінок, та припускається, що вона може бути одним із факторів ризику розвитку даного захворювання й підґрунтям для виникнення притаманних йому метаболічних розладів. Наслідком ГГЦ вважається порушення структури та функції ендотелію і, відповідно, судинного тонуусу, що призводить до розладів адекватного ангиогенезу, від якого в значній мірі залежать фолікулогенез, формування домінантного фолікула та якість оваріального резерву, а сама ГГЦ розглядається як чинник ризику розвитку репродуктивних розладів. З того часу, коли вперше з'явилися наукові роботи щодо існування зв'язку між поліморфізмом генів MTHFR, MTR, MTRR й СПКЯ, постійно проводяться дослідження в цьому напрямку та припускається, що зв'язок між поліморфізмами генів фолатного циклу та СПКЯ опосередкований рівнем гомотеїну в сироватці крові. Однак отримані результати залишаються вкрай суперечливими. Даний літературний огляд обґрунтовує необхідність подальших досліджень в цьому напрямку з метою з'ясування ролі поліморфних варіантів генів фолатного циклу в якості генів-кандидатів щодо розвитку СПКЯ у жінок репродуктивного віку в українській популяції.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіпергомоцистеїнемія, фолатний цикл, поліморфізм генів.

**THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS  
IN THE FORMATION OF FOLATE CYCLE DISORDERS AND THEIR CONSEQUENCES  
IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME  
(literature review)**

T. L. Arkhykina, V. O. Bondarenko, L. P. Liubymova, K. V. Misiura

*SI «Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine reproductopathy, the relevance of which is constantly increasing. Today, it is believed that the formation of PCOS occurs against the background of multiple genetic and epigenetic changes, and special importance is attached to the folate pathway genes. In this review, an analysis of literary sources on the role of the most researched and clinically important polymorphic genes of the folate cycle was carried out. The significance assessment is given of the significance of a decrease in the activity of the enzymes of the folate cycle 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase (MTR), methionine synthase reductase (MTRR) in the presence of polymorphic variants of the genes that code for them (MTHFR allele 677T, MTHFR allele 1298C and MTRR allele 66G), in the formation of hyperhomocysteinemia (HHcy). Data from the literature indicate that HHcy is more common in PCOS patients than in healthy women and it is assumed that it can be one of the risk factors for the development of this disease and predisposing to the occurrence of metabolic disorders inherent in it. The consequence of HHcy is considered to be a violation of the structure and function of the endothelium and, accordingly, vascular tone, which leads to disorders of adequate angiogenesis, from which to a large extent depend on folliculogenesis, the formation of a dominant follicle and the quality of the ovarian reserve, and HHcy itself is considered a risk factor for the development of reproductive disorders. Since the time when scientific works first appeared on establishing the relationship between MTHFR, MTR, MTRR gene polymorphisms and PCOS, research is constantly being conducted in this direction and it is assumed that the relationship between folate cycle gene polymorphisms and PCOS, mediated by the level homocysteine in blood serum. However, the obtained results remain highly controversial. This literature review substantiates the need for further research in this direction in order to clarify the role of polymorphic variants of folate cycle genes as candidate genes for the development of PCOS in women of reproductive age in the Ukrainian population.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperhomocysteinemia, folate cycle, gene polymorphism.