

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ,
РІВНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ
ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ
У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ***

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 одним із найчастіших ендокринних порушень у жінок репродуктивного віку з поширеністю від 4% до 20% у світі [1]. Такий великий діапазон зареєстрованої частоти СПКЯ свідчить про те, що не існує єдиної етіологічної причини, яка повністю пояснює патогенез даного захворювання, а кілька ліній доказів демонструють, що СПКЯ є складною та багатофакторною патологією з високим ступенем успадкування, яка поєднує взаємодію гормонально-метаболических, генетичних та епігенетичних чинників [2]. Предметом досліджень останніх років стало вивчення змін процесів метилювання в регуляції рівня ліпідів, оскільки дисліпідемія являє один із найчастіших метаболічних розладів, притаманних даному захворюванню [2–4]. Ліпіди мають важливе значення у функціонуванні жіночої

репродуктивної системи, а саме, холестерин (ХС), транспортними формами якого є холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), необхідний для секреції естрадіолу, прогестерону і тестостерону. Водночас збільшена кількість атерогенних фракцій ліпідів при дисліпідемії призводить до пошкодження цілісності ендотелію і порушення проникності судинної стінки та розвитку ендотеліальної дисфункції, і це стає підґрунтям для виникнення патологічного фолікулогенезу [5]. Існують дані, які свідчать, що за умов СПКЯ відбуваються розлади метилювання ДНК й на більшості ділянок генів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, даний процес знижується [2, 6, 7]. На сьогодні вже відомо, що адекватність метилювання пов'язана зі станом фолатного циклу, який,

* 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 13.07.2023.

в свою чергу, залежить від достатньої кількості субстрату, активності ферментів та поліморфізму генів, що їх кодують [7].

Фолатний цикл — це каскадний процес ферментативних взаємоперетворень похідних фолієвої кислоти (ФК), який зачіпає базові шляхи метаболізму клітини. Фолати беруть участь у взаємоперетворенні амінокислот, в реакціях метилювання білків, гормонів, ліпідів, нейромедіаторів, інших субстратів обміну речовин та є ключовим джерелом одноуглецевих груп, які використовуються для метилювання ДНК [8]. Основним метаболічним наслідком дефіциту фолатів стає порушення процесу реметилювання гомоцистеїну (ГЦ), що супроводжується зростанням концентрації останнього і, як результат, гіпометилюванням ДНК [9, 10]. Крім того, існують дані, що ГЦ може безпосередньо впливати на ліпідний спектр крові. В експерименті було показано, що підвищення концентрації ГЦ збільшує синтез ХС, тригліцеридів (ТГ) і сприяє зниженню концентрації ХС-ЛПВЩ [11, 12]. Водночас в клінічних дослідженнях питання зв'язку між підвищенням ГЦ та показниками ліпідного обміну залишається суперечливим. Деякі дослідники вказують на те, що ГЦ має позитивну кореляцію з ХС, ХС-ЛПНЩ, ТГ і негативну кореляцію з ХС-ЛПВЩ [13, 12], в той час як інші припускають, що підвищення рівня ГЦ не пов'язано з атерогенною дисліпідемією [14].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 159 жінок (віком 20–28 років), які звернулися до клініки ДУ ШЕП (2014–2017 рр., 2022–2023 рр.). Всі обстежені були розподілені на групи: основна — 98 хворих зі СПКЯ та наявністю мутаційних варіантів генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*; порівняння — 30 пацієток зі СПКЯ і відсутністю генетичного поліморфізму даних генів; контрольна — 31 здорова жінка без порушень менструального циклу та репродуктивних розладів. Хворі зі СПКЯ та здорові жінки були відповідні за віком та індексом маси тіла. Залучення до дослідження проводилося після підписання інформованої згоди пацієнта та жодна з жінок не отримувала вітаміни групи В щонаймен-

ше за 3 місяці до його початку. Комплекс досліджень був проведений відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статуту Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ ШЕП.

Слід підкреслити особливу роль генів, що кодують ключові ферменти фолатного циклу (5,10-метилентетрагідро-фолат-редуктаза (*MTHFR*), метіонін-синтаза (*MTR*), метіонін-синтаза-редуктаза (*MTRR*). Поліморфні варіанти генів здатні зменшувати активність відповідних ферментів та знижують рівень метилювання геномної ДНК через недоступність вільних метильних груп [8, 15]. Припускається, що мутаційні генотипи *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* також можуть бути важливими генетичними детермінантами рівнів ліпідів у сироватці крові і, ймовірно, це пов'язано з концентрацією ГЦ [16]. Однак результати проведених досліджень в даному напрямку суперечливі [17, 18].

Попередні наші дослідження, свідчать про те, що у жінок зі СПКЯ існує помірне підвищення ГЦ, зниження рівня ФК та дисліпідемія [19, 20]. Однак, ми не пов'язували ці зміни з поліморфізмом генів фолатного циклу, тому вважали за доцільне проведення даного дослідження з метою оцінки можливого взаємозв'язку та синергічного впливу зазначених чинників на ліпідні показники.

Мета. Дослідити ліпідний спектр крові та його зв'язок з рівнями гомоцистеїну та фолієвої кислоти при поліморфізмі генів *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G* і *MTRR A66G* у безплідних жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Для молекулярно-генетичного дослідження з ідентифікацією генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* використовували набір для визначення схильності до порушень фолатного циклу «BC-Folate» (Biosorp, Україна). Виділяли види генотипів: поліморфізм *C677T* гена *MTHFR* — *CC* — гомозиготний

дикий, *CT* — гетерозиготний, *TT* — гомозиготний мутантний; поліморфізм *A1298C* гена *MTHFR* — *AA* — гомозиготний дикий, *AC* — гетерозиготний, *CC* — гомозиготний мутантний; поліморфізм *A66G* гена *MTRR* — *AA* — гомозиготний дикий, *AG* — гетерозиготний, *GG* — гомозиготний мутантний; поліморфізм *A2756G* гена *MTR* — *AA* — гомозиготний дикий, *AG* — гетерозиготний, *GG* — гомозиготний мутантний.

Для визначення концентрації ГЦ та ФК використовували тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія), а концентрацію ГЦ 10 мкмоль/л в сироватці крові розглядали як рівень, що є межею норми [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході дослідження встановлено, що у всіх хворих зі СПКЯ мало місце вірогідне підвищення ($P < 0,001$) середніх рівнів ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ і зниження ($P < 0,001$) рівня ХС-ЛПВЩ порівняно до здорових жінок. Подібні розбіжності в показниках ліпідного обміну ($P < 0,001$) зареєстровані й у пацієнок носіїв мутаційних варіантів генів відносно хворих без генетичних мутацій (табл. 1). Серед обстежених зі СПКЯ у носіїв мутаційних генів спостерігалась більш висока частота гіперхолестеринемії 52,0 % проти 26,6 % ($\chi^2 = 4,97$; $P = 0,026$), підвищеного рівня ТГ 47,9 % проти 23,3 % ($\chi^2 = 4,75$; $P = 0,030$) і зниженої концентрації ХС-ЛПВЩ 51,0 % проти 20,0 % ($\chi^2 = 7,77$; $P = 0,006$).

Аналіз ліпідного профілю в основній групі залежно від генотипу показав існу-

вання змін досліджуваних показників при мутаціях у гені *MTHFR C677T* (табл. 2). Носії мутаційних генів *MTHFR C677T* та *T677T* мали вірогідно вищі рівні ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,001$) та нижчі ХС-ЛПВЩ ($P < 0,05$) порівняно з *C677C*, а ступінь виразності змін був більш істотним за умов гомозиготного варіанту *TT* (див. табл. 2).

Відносно «нормального» генотипу *C677C* поліморфні варіанти асоціювались з підвищенням ризику розвитку дисліпідемії: гіперхолестеринемії — *C677T* ($\chi^2 = 7,76$; $P = 0,006$; OR = 4,23; 95 % CI 1,62–11,02), *T677T* ($\chi^2 = 9,77$; $P = 0,002$; OR = 7,80; 95 % CI 2,24–27,16) зростання рівня ТГ — *C677T* ($\chi^2 = 9,57$; $P = 0,002$; OR = 5,15; 95 % CI 1,89–13,97), *T677T* ($\chi^2 = 10,38$; $P = 0,002$; OR = 8,17;

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові, гомоцистеїну та фолієвої кислоти у обстежених жінок

Показник	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
	n = 98	n = 30	n = 31
Холестерин, ммоль/л	5,37 ± 0,07 ^{1,2}	4,81 ± 0,08 ¹	4,22 ± 0,07
Тригліцериди, ммоль/л	1,63 ± 0,03 ^{1,2}	1,47 ± 0,03 ¹	1,01 ± 0,04
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 ± 0,03 ^{1,2}	1,41 ± 0,03 ¹	1,56 ± 0,02
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,61 ± 0,06 ^{1,2}	3,22 ± 0,08 ¹	2,21 ± 0,07
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,8 ± 0,2 ^{1,2}	10,6 ± 0,3 ¹	8,2 ± 0,3
Фолієва кислота, нг/мл	5,5 ± 0,1 ^{1,2}	7,2 ± 0,4 ¹	9,14 ± 0,3

Примітки:

¹ значущість відмінностей щодо групи контролю;

² значущість відмінностей між групами основною та порівняння.

Біохімічні показники в залежності від поліморфних варіантів генів MTHFR, MTR та MTRR, $\bar{X} \pm S_x$

Генотип	N	Холестерин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	Фолієва кислота, нг/мл	Гомоцистеїн, мкмоль/л
MTHFR							
677C/C	36	4,86 ± 0,09	1,56 ± 0,02	1,28 ± 0,02	3,26 ± 0,07	6,4 ± 0,2	11,4 ± 0,2
677C/T	42	5,31 ± 0,09 ¹	1,76 ± 0,02 ¹	1,21 ± 0,02 ¹	3,68 ± 0,06 ¹	4,2 ± 0,1 ¹	12,9 ± 0,2 ¹
677T/T	20	6,41 ± 0,08 ¹	1,94 ± 0,03 ¹	1,13 ± 0,03 ¹	3,86 ± 0,09 ¹	2,8 ± 0,2 ¹	14,6 ± 0,3 ¹
MTHFR							
1298A/A	42	5,34 ± 0,09	1,60 ± 0,02	1,34 ± 0,02	3,39 ± 0,04	6,3 ± 0,1	10,6 ± 0,2
1298A/C	41	5,46 ± 0,09	1,63 ± 0,02	1,19 ± 0,02 ¹	3,48 ± 0,04	5,3 ± 0,2 ¹	11,8 ± 0,2 ¹
1298C/C	15	5,51 ± 0,11	1,66 ± 0,03	1,11 ± 0,03 ¹	3,49 ± 0,08	3,8 ± 0,3 ¹	13,8 ± 0,3 ¹
MTR							
2756AA	45	5,23 ± 0,08	1,65 ± 0,02	1,23 ± 0,02	3,61 ± 0,05	6,7 ± 0,1	11,4 ± 0,2
2756AG	35	5,40 ± 0,09	1,61 ± 0,02	1,19 ± 0,02	3,62 ± 0,06	4,4 ± 0,2 ¹	12,2 ± 0,2 ¹
2756GG	18	5,59 ± 0,11	1,63 ± 0,03	1,22 ± 0,03	3,64 ± 0,07	4,2 ± 0,3 ¹	11,9 ± 0,2
MTRR							
66AA	38	5,39 ± 0,09	1,64 ± 0,01	1,19 ± 0,02	3,66 ± 0,06	4,6 ± 0,02	12,4 ± 0,2
66AG	43	5,48 ± 0,08	1,62 ± 0,02	1,20 ± 0,02	3,62 ± 0,05	5,6 ± 0,02 ¹	11,9 ± 0,2
66GG	17	5,23 ± 0,11	1,59 ± 0,03	1,25 ± 0,03	3,59 ± 0,07	5,7 ± 0,02 ¹	9,8 ± 0,3 ¹

Примітка:

¹ значущість відмінностей між гомозиготним диким та мутаційними генотипами.

95 % СІ 2,36–28,16) і ризику зниження концентрації ХС-ЛПВЩ — ($\chi^2 = 9,23$; $P = 0,003$; $OR = 4,88$; 95 % СІ 1,83–12,96) та *T677T* ($\chi^2 = 11,16$; $P < 0,001$; $OR = 9,0$; 95 % СІ 2,55–31,80). Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження Li W.X. і співав. які вважають, що більш високий рівень ХС та ТГ в сироватці крові у носіїв генотипу *C677T*, ніж у носіїв *C677C* є наслідком шкідливого впливу алелю Т, тоді як алель С, на їх думку, володіє захисною дією на концентрацію ліпідів у крові [16]. Подібної думки дотримуються Lin Z. та співав., які вказують на те, що мутаційні варіанти гена *MTHFR C677T* негативно впливають на деякі ліпідні показники [21].

Публікації щодо впливу мутацій в локусі 1298 гена *MTHFR* на ліпідний спектр крові нечисленні. Так, Chang Y.H. і співав. у своєму дослідженні не виявили суттєвих асоціацій між ліпідними показниками при поліморфізмі гена *MTHFR A1298C* [22], тоді як Lin Z. і співав. встановили підвищення рівня ХС-ЛПНЩ [21]. Згідно одержаних

нами даних мутації в гені *MTHFR A1298C* поєднувались лише з редукцією концентрації ХС-ЛПВЩ (див. табл. 2) та підвищеним ризиком її виникнення *A1298C* ($\chi^2 = 4,34$; $P = 0,038$; $OR = 2,82$; 95 % СІ 1,16–6,89) та *C1298C* ($\chi^2 = 7,91$; $P = 0,005$; $OR = 8,0$; 95 % СІ 1,94–33,04).

Ми не встановили вірогідних розбіжностей у рівнях ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, при поліморфізмі генів *MTR*, *MTRR*. Отже, ймовірно, патологічні алелі G у даних генах не мали істотного негативного впливу на ліпідний спектр крові.

Сьогодні гени *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* вважаються важливими генами метаболізму ГЦ, а існування їх генетичного поліморфізму часто пов'язують зі зростання рівня ГЦ та, як наслідок, з розвитком дисліпідемії [23, 24]. У 64,8% обстежених зі СПКЯ виявлено збільшення концентрації ГЦ, при цьому серед носіїв мутаційних генів спостерігалась більш висока частота підвищеної концентрації ГЦ (70,4% проти 46,6%; $\chi^2 = 4,69$; $P = 0,031$) та вірогідно вищий його

середній рівень порівняно до пацієнток без генетичних мутацій (див. табл. 1). Так у гетерозигот з мутацією в локусі 677 гена *MTHFR* присутність патологічного алелю Т поєднувалась з більш високим рівнем ГЦ (див. табл. 2) та з ризиком розвитку гіпергомоцистеїнемії ($\chi^2 = 2,14$; $P = 0,144$; $OR = 2,24$; 95 % CI 1,18–5,7), а у гомозигот *T677T* підвищення рівня ГЦ спостерігалось в 100 % випадків. Мутації в локусі 1298 супроводжувались менш істотним зростанням рівня ГЦ (див. табл. 2), що на думку деяких дослідників пов'язано зі значно більшим впливом варіанта *C677T* на стабільність фермента *MTHFR*, ніж *A1298C* [16]. Водночас, не зважаючи на вище зазначене, ризик підвищення концентрації ГЦ у носіїв *A1298C* був високим ($\chi^2 = 11,58$; $P < 0,001$; $OR = 6,42$; 95 % CI 2,23–18,46) та *C1298C* ($\chi^2 = 5,40$; $P = 0,021$; $OR = 7,15$; 95 % CI 1,43–35,67).

Оцінка ГЦ в залежності від мутаційного варіанта гена *MTR* показала, що найвищі рівні мали носії генотипу *A2756G* (див. табл. 2). Однак, ми не виявили підвищення показника відношення шансів щодо розвитку гіпергомоцистеїнемії за умов даного поліморфізму: *A2756G* ($\chi^2 = 0,45$; $P = 0,502$; $OR = 0,62$; 95 % CI 0,23–1,69).

Результати дослідження концентрації ГЦ у носіїв поліморфних варіантів гена *MTRR* вказують на те, що жінки гомозиготи *G66G* мали більш низькі його рівні порівняно до гомозигот *A66A* ($P < 0,001$) (див. табл. 2), а присутність патологічного алелю G не асоціювалась з ризиком підвищення концентрації ГЦ *A66G* ($\chi^2 = 2,49$; $P < 0,115$; $OR = 0,35$; 95 % CI 0,11–1,09), *G66G* ($\chi^2 = 15,55$; $P < 0,001$; $OR = 0,063$; 95 % CI 0,02–0,26). Можливим поясненням цього може бути припущення вітчизняних дослідників, згідно якого дана рецесивна гомозиготність серед жінок української популяції може мати адаптивне значення, а мутація *MTRR G66G* володіє протекторними властивостями [25].

В роботі визначені прямі статистично значущі кореляції між рівнем ГЦ та показниками ХС, ТГ і зворотня з ХС-ЛПВЩ в обстежених основної групи (табл. 3). Отримані дані узгоджуються з існуючими уявленнями щодо спроможності ГЦ інгібувати печінковий синтез та експресію *ApoA1* — основ-

ного аполіпопротеїну ХС-ЛПВЩ, та активувати білки, які зв'язують регуляторні елементи стеролу — важливого транскрипційного фактору, що бере участь у біосинтезі ХС і ТГ [13]. Водночас, в групі порівняння та контрольній групі встановлено зв'язок рівня ГЦ лише з концентрацією ТГ. Отже, ймовірно, зв'язок між показниками ліпідного спектру крові та ГЦ значною мірою обумовлено концентрацією останнього, що збігається з думкою інших дослідників, які вказують на роль ГЦ у формуванні дисліпідемії [13, 16].

Для нормального метаболізму ГЦ і, відповідно, для запобігання розвитку гіпергомоцистеїнемії та її наслідків, особливо за присутності генетичних мутацій, необхідною умовою є адекватна концентрація ФК в сироватці крові [26]. Встановлено існування зворотної кореляційної залежності між рівнями ФК і ГЦ в усіх обстежених групах: основній ($r = -0,311$; $P < 0,01$), порівняння ($r = -0,479$; $P < 0,01$) та контрольній ($r = -0,381$; $P < 0,05$). Отримані дані перекликаються з даними інших дослідників, які вважають ФК важливою складовою, що відіграє вагомий роль у регуляції метаболізму ГЦ, а зниження її концентрації в сироватці крові призводить до порушення процесів його реметилювання [27]. Доведено достеменно зниження середньої концентрації ФК за умов СПКЯ, при цьому в групі хворих з наявністю мутаційних генів даний показник був вірогідно меншим (див. табл. 1). Найнижчі рівні ФК зустрічались у осіб з генотипами *MTHFR T677T*, проміжні з генотипами *C677T*, а найвищі з генотипами *C677C* (див. табл. 2). Серед пацієнток носіїв мутаційних генів також зареєстровано більш високу частоту дефіциту ФК ніж серед жінок зі СПКЯ без генетичних мутацій (71,4 % проти 40,0 %; $\chi^2 = 8,54$; $P = 0,004$). Виявлено існування негативно-го кореляційного зв'язку між рівнями ФК та ТГ й позитивну залежність з концентрацією ХС-ЛПВЩ (див. табл. 3). Дані, отримані в експерименті McNeil C.J. та співав., вказують на те, що довгостроковий дефіцит ФК негативно впливає на метаболізм ліпідів в печінці [28]. У нашому дослідженні у носіїв мутаційних генів дефіцит ФК асоці-

Кореляція між концентрацією гомоцистеїну та фолієвої кислоти та показниками ліпідного спектру крові у обстежених жінок, r, P

Показник	Основна група		Група порівняння		Контрольна група	
	n = 98		n = 30		n = 31	
	r	P	r	P	r	P
Гомоцистеїн						
Холестерин	0,439	< 0,001	0,379	> 0,05	0,274	> 0,05
Тригліцериди	0,484	< 0,001	0,402	< 0,05	0,378	< 0,05
ХС-ЛПВЩ	-0,392	< 0,001	-0,383	> 0,05	-0,179	> 0,05
ХС-ЛПНЩ	0,199	> 0,05	0,349	> 0,05	0,291	> 0,05
Фолієва кислота						
Холестерин	-0,184	> 0,05	-0,275	> 0,05	-0,202	> 0,05
Тригліцериди	-0,257	< 0,05	-0,342	> 0,05	-0,271	> 0,05
ХС-ЛПВЩ	0,309	< 0,01	0,504	< 0,01	0,387	< 0,05
ХС-ЛПНЩ	-0,155	> 0,05	-0,279	> 0,05	-0,196	> 0,05

Примітки:

r — коефіцієнт кореляції; P — вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

ювався зі збільшеним ризиком виникнення гіперхолестеринемії ($\chi^2 = 1,55$; $P = 0,213$; $OR = 1,94$; 95 % CI 1,09–4,75), підвищеного рівня ТГ ($\chi^2 = 4,87$; $P = 0,028$; $OR = 3,16$; 95 % CI 1,22–8,09) та зниження ХС-ЛПВЩ ($\chi^2 = 2,87$; $P = 0,091$; $OR = 2,4$; 95 % CI 1,13–5,94), що опосередковано також вказує на існування зв'язку між статусом ФК та ліпідним спектром крові.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що у жінок зі СПКЯ поліморфізм генів фолатного циклу є додатковим фактором, який може збільшувати ризик

виникнення дисліпідемії — найбільш частого метаболічного порушення, притаманного даному захворюванню. Поясненням зв'язку між генетичними мутаціями і порушеннями ліпідного спектру крові, може бути підвищення рівня ГЦ та зниження концентрації ФК, яка відіграє вагомий роль у регуляції метаболізму останнього. Однак, дані взаємовідносини залишаються до кінця не визначеними. Тому, проведення подальших досліджень в цьому напрямку на більшій виборці жінок може бути ефективнішим.

ВИСНОВКИ

- У хворих на синдром полікістозних яєчників ризик розвитку порушень ліпідного спектру крові поєднується з наявністю мутацій у гені *MTHFR*. Поліморфізм *MTHFR C677T* пов'язаний з підвищенням холестерину, тригліцеридів, ХС-ЛПНЩ та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові, а варіанти *MTHFR A1298C* значною мірою асоціюються з більш низьким рівнем ХС-ЛПВЩ.
- У носіїв мутаційних варіантів гена *MTHFR* існують високий ризик підвищення концентрації гомоцистеїну та кореляційні зв'язки між його рівнем і показниками холестерину, тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ.

Ймовірно, гомоцистеїн є тим фактором, що опосередковує зв'язок між ліпідними розладами та мутаційними варіантами гена *MTHFR* за умов синдрому полікістозних яєчників.

- Присутність мутаційних варіантів генів фолатного циклу у хворих на синдром полікістозних яєчників супроводжується більш високою частотою дефіциту фолієвої кислоти, наявністю кореляційної залежності між показниками фолієвої кислоти та гомоцистеїну, тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ, що опосередковано вказує на існування зв'язку між рівнем фолієвої кислоти та ліпідним спектром крові.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

- Liu J, Wu Q, Hao Y, et al. *Hum Reprod* 2021;36: 1108-1119. doi.10.1093/humrep/deaa371.
- Pan JX, Tan YJ, Wang FF, et al. *Clin Epigenetics* 2018; 10: 6. doi.10.1186/s13148-018-0442-y.
- Liu YN, Qin Y, Wu B, et al. *Reprod Toxicol* 2022;111: 11-19. doi.10.1016/j.reprotox.2022.04.010.
- Broughton DE, Moley KH. *Fertil Steril* 2017;107(4): 840-847.
- Wild RA. *Steroids* 2012;77(4): 295-299. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.002.
- Szukiewicz D, Trojanowski S, Kociszewska A, et al. *Int J Mol Sci* 2022;23(23): 14663. doi.10.3390/ijms232314663.
- Vázquez-Martínez ER, Gómez-Viais YI, García-Gómez C, et al. *Reproduction* 2023;158(1): R27-R40. doi.org/10.1530/REP-18-0449.
- Weiner AS, Boyarskikh UA, Voronina EN, et al. *Gene* 2014;533(1): 168-172. doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.098.
- Yadav S, Longkumer I, Joshi S, et al. *BMC Med Genomics* 2021;14: 59 doi.org/10.1186/s12920-021-00895-1.
- Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. *Adv Nutr* 2012; 3(1): 21-38. doi.10.3945/an.111.000992.
- Liao D, Tan H, Hui R, et al. *Circ Res* 2006;99(6): 598-606. doi.org/10.1161/01.RES.0000242559.42077.22.
- Niu X, Chen J, Wang J, et al. *Lipids* 2021;56(1): 93-100. doi.10.1002/lipid.12279
- Zhou L, Liu J, An Y, et al. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 898305. doi.10.3389/fcvm.2022.898305.
- Lupton JR, Quispe R, Kulkarni K, et al. *Atherosclerosis* 2016;249: 59-64. doi.10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.031.
- Li D, Zhao Q, Zhang C, et al. *J Gene Med* 2020;22: e3170. https://doi.org/10.1002/jgm.3170.
- Li WX, Lv WW, Dai SX, et al. *Lipids Health Dis* 2015; 14(101): 1-11. https://doi.org/10.1186/s12944-015-0099-x.
- Mahesh M, Cheng G, Khalighi K. *Ann Clin Lab Sci* 2019;49(2): 232-236.
- Oliveira JVB, Lima RPA, Luna RCP. *PLOS ONE* 2020 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239989.
- Arkhyrkina TL. *Svit meditsini ta biologii* 2015;48(1): 9-13.
- Arkhyrkina TL, Karachentsev Iu I, Bondarenko VA, Lyubimova LP. *Probl endokrin patologii* 2016;2: 7-16.
- Lin Z, Li Q, Sun Y, et al. *Lipids Health Dis* 2019;18: 143. doi: 10.1186/s12944-019-1083-7.
- Chang YH, Fu WM, Wu YH, et al. *Clin Biochem.* 2011; 44(17-18): 1370-1374. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.020.
- Momin M, Jia J, Fan F, et al. *Lipids Health Dis* 2017;16: 54. doi: 10.1186/s12944-017-0441-6.
- Feng W, Zhang Y, Pan Y, et al. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19: 5. doi: 10.1186/s12958-020-00688-8.
- Grechanina E, Lesovoy V, Myasoedov V, et al. *Ultrasonic perinatal diagnostics* 2010;29: 27-59.
- Jain M, Pandey P, Tiwary NK, Jain S. *J Hum Reprod Sc* 2012; 5(1): 52-56. doi: 10.4103/0974-1208.97802.
- Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, et al. *Adv Ther* 2020; 37(10): 4149-4164. doi: 10.1007/s12325-020-01474-z.
- McNeil CJ, Hay SM, Rucklidge GJ, et al. *Br J Nutr* 2008;99(2): 262-71. doi: 10.1017/S0007114507798999.

ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ, РІВНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ

ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

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

Дисліпідемія є одним із найчастіших метаболічних розладів, притаманних синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). За умов СПКЯ відбуваються розлади метилювання ДНК на більшості ділянок генів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів. Розвитку дисліпідемії також сприяє підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ). Рівень ГЦ та метилювання ДНК пов'язані зі станом фолатного циклу, який, в свою чергу, залежить від достатньої кількості фолієвої кислоти (ФК), активності ферментів 5,10-метиленте-трагідро-фолат-редуктаза (MTHFR), метіонін-синтаза (MTR), метіонін-синтаза-редуктаза (MTRR) та поліморфізму генів, що їх кодують.

Мета. Дослідити ліпідний спектр крові та його зв'язок з рівнями гомоцистеїну і фолієвої кислоти при поліморфізмі генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* у безплідних жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 159 жінок віком 20–28 років, які були розподілені на групи: основна — 98 хворих з наявністю мутаційних варіантів генів; порівняння — 30 пацієнток без гене-

тичного поліморфізму; контрольна — 31 здорова жінка без репродуктивних розладів. Досліджували: вміст ГЦ, ФК, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). Проводили молекулярно-генетичне дослідження з ідентифікацією генів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Результати. Серед обстежених зі СПКЯ у носіїв мутаційних генів спостерігалась більш висока частота гіперхолестеринемії 52,0 % проти 26,6 % ($\chi^2 = 4,97$; $P = 0,026$), підвищеного рівня ТГ 47,9 % проти 23,3 % ($\chi^2 = 4,75$; $P = 0,030$) і зниженої концентрації ХС-ЛПВЩ 51,0 % проти 20,0 % ($\chi^2 = 7,77$; $P = 0,006$). Носії мутаційних генів *MTHFR C677T* та *T677T* мали вірогідно вищі рівні ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,001$) та нижчі ХС-ЛПВЩ ($P < 0,05$) порівняно з *C677C*, а ступінь виразності змін був більш істотним за умов гомозиготного варіанту *T677T*. Мутації в гені *MTHFR A1298C* поєднувались лише зі зниженням концентрації ХС-ЛПВЩ. Не встановлено вірогідних розбіжностей у рівнях ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ при поліморфізмі генів *MTR*, *MTRR*. У 64,8 % обстежених зі СПКЯ виявлено збільшення концентрації ГЦ, а серед носіїв мутаційних генів спостерігалась більш висока частота підвищеної концентрації ГЦ (70,4 % проти 46,6 %; $\chi^2 = 4,69$; $P = 0,031$) та вірогідно вищий його середній рівень порівняно до пацієток без генетичних мутацій. У носіїв мутаційних варіантів гена *MTHFR* виявлені високий ризик підвищення концентрації ГЦ та кореляційні зв'язки між його рівнем і показниками ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ. Мутаційні варіанти генів супроводжувались більш високою частотою дефіциту ФК та наявністю кореляційної залежності між показниками ФК та ГЦ, ТГ, ХС-ЛПВЩ, що опосередковано вказує на існування зв'язку між статусом ФК та ліпідним спектром крові.

Висновки. Поліморфізм гену *MTHFR*, підвищений рівень гомоцистеїну та дефіцит фолієвої кислоти є факторами ризику розвитку дисліпідемії у молодих хворих на синдром полікістозних яєчників.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гомоцистеїн, гени ферментів *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, фолієва кислота, ліпідний спектр крові.

BLOOD LIPID SPECTRUM, HOMOCYSTEIN, FOLIC ACID LEVELS AND GENES INVOLVED IN FOLATE METABOLISM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T. L. Arkhynchikina, V. A. Bondarenko, L. P. Lyubimova, K. V. Misiura

V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine

tanya_arhynchikina@hotmail.com

Dyslipidemia is one of the most common metabolic disorders associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). Under the conditions of PCOS, DNA methylation disorders occur in most areas of genes involved in lipid metabolism. The development of dyslipidemia is also facilitated by an increase in the level of homocysteine (Hcy). The level of Hcy and DNA methylation are related to the state of the folate metabolism, which, in turn, depends on the sufficient amount of folic acid (FA), the activity of the enzymes 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*), methionine synthase (*MTR*), methionine synthase reductase (*MTRR*).

The aim. To study the blood lipid spectrum and its relationship with the levels of homocysteine, folic acid and polymorphism of *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* gene in women with PCOS.

Material and methods. 159 women aged 20-28 years old were examined, who were divided into groups: the main one — 98 patients with the mutation variants of genes; comparison — 30 patients without studied genetic polymorphism; control — 31 healthy women without reproductive disorders. We investigated: Hcy, FA, total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). A molecular genetic testing was conducted to identify the *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes.

Results. Among PCOS patients with mutations genes, a higher frequency of hypercholesterolemia was observed 52.0 % versus 26.6 % ($\chi^2 = 4,97$; $P = 0,026$), increased TG level 47.9 % versus 23.3 % ($\chi^2 = 4,75$; $P = 0,030$) and a reduced HDL-C concentration of 51.0 % versus 20.0 % ($\chi^2 = 7,77$; $P = 0,006$). Carriers of *C677T* and *T677T* *MTHFR* mutation genes had significantly higher levels of cholesterol ($P < 0.001$), TG ($P < 0.001$), LDL-C ($P < 0.001$) and lower HDL-C ($P < 0.05$) compared to *C677C*, and the degree of expressiveness of the changes was more significant under the conditions of the homozygous *T677T* variant. Mutations in the *MTHFR A1298C* gene were associated only with a decrease in HDL-C concentration. We were not found probable discrepancies in the levels of cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C at polymorphism of the *MTR*, *MTRR* genes. At 64.8 % patients with PCOS an increase in the concentration of Hcy was revealed; frequency of increased concentration of Hcy (70,4 % vs. 46,6 %; $\chi^2 = 4,69$; $P = 0,031$) and its average level were higher at patients who had mutation genes than patients without genetic mutations. The carriers of mutational variants of the *MTHFR* gene showed a high risk of increased concentration of Hcy and correlations between its level and levels of cholesterol, TG, HDL-C. Mutational variants of genes were accompanied by a higher frequency of FA deficiency and the correlation between FA and Hcy, TG, HDL-C, which indirectly indicates the existence of a connection between FA status and blood lipid spectrum.

Conclusions. Polymorphism of *MTHFR* gene, increased level of homocysteine and deficiency of folic acid are factors of risk for the development of dyslipidemia in young patients with polycystic ovary syndrome.

Key words: polycystic ovary syndrome, homocysteine, folic acid, blood lipid spectrum, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* genes.