

## РІВНІ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ В КРОВІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ, ТА ДИНАМІКА ЦИХ ПОКАЗНИКІВ ПІД ВПЛИВОМ ФОЛАТНОЇ ТЕРАПІЇ\*

Архипкіна Т. Л., Караченцев Ю. І., Бондаренко В. О., Любимова Л. П.

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

На сьогодні синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним з поширених ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку та розглядається як поліетіологічна та полісимптомна патологія [1, 2]. Характерні особливості СПКЯ — порушення менструального циклу, безпліддя, гіперандрогенія та інсулінорезистентність. Останнім часом велику увагу приділяють вивченню таких станів при СПКЯ, як ожиріння, дисліпідемія та порушення толерантності до глюкози, що є факторами ризику кардіоваскулярної патології [3, 4]. Отримані дані переконливо свідчать про збільшення в сироватці крові у жінок зі СПКЯ одного з біомаркерів серцево-судинної патології — гомоцистеїну (ГЦ) [5]. Припускають, що у хворих зі СПКЯ гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) погіршує ендотеліальну функцію, згубно впливає на цілісність судин, що в свою чергу призводить до порушення ендометріального кровотоку, ангиогенезу і фолікулогенезу в яєчниках, перешкоджає нормальній імплантації та сприяє невиношуванню вагітності [6].

ГЦ представляє собою небілкову амінокислоту, яка містить сульфогідрильні групи і є продуктом метаболізму метіоніну та міститься у великій кількості в тваринних білках. Обмін ГЦ контролюється рядом ферментів фолатного циклу, серед яких на увагу клініцистів заслуговують метілентетрагідрофолатредуктаза та метіонін-синтетаза. Трансформація ГЦ в процесі метаболізму вимагає участі фолієвої кислоти (ФК), вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> в якості коферментів або субстратів ферментів. Вважається, що в 75% випадків причиною гіпергомоцистеїнемії є дефіцит саме ФК та вітамінів В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> [7, 8]. У той же час було висловлено припущення, що ГЦ є лише маркером порушень у метаболізмі ФК, і можливо ключова роль у формуванні деякої патології належить все ж не йому, а ФК [9].

ФК є водорозчинною речовиною та належить до вітамінів групи В. Вона також відома під назвою фолацин або вітамін В<sub>9</sub>. В організмі людини і тварин ФК не синтезується, її джерелом є їжа і нормальна флора кишечника. Біологічну активність в органі-

\*Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (державний реєстраційний № 0114U001201).

Установою, що фінансує є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи. Рукопис надійшов до редакції 16.02.2016.

змі виконує не сама ФК, а її похідні — фолати, які беруть участь у безлічі обмінних процесів, є кофакторами багатьох ферментативних реакцій синтезу амінокислот, таких як, метіонін, серин, гліцин, нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів, вітамінів [10]. ФК опосередковано впливає на метаболізм катехоламінів, сприяє утворенню серотоніну в головному мозку, тобто надає антидепресивну дію. Крім того, ФК підвищує вміст холіну що перешкоджає жировій інфільтрації печінки і покращує функціонування кишечника [11–13]. Фолати також беруть участь в реакціях метилювання білків, гормонів, ліпідів, нейромедіаторів та інших субстратів обміну речовин [14].

Дослідження останніх років свідчать про широке поширення дефіциту вітамінів групи В, який виявляється у 20–100 % жінок [15]. Недостатність ФК формує малі симптомокомплекси (підвищена стомлюваність, погіршення пам'яті, слабкість, головний біль, блідість шкіри і слизових оболонок, порушення еритропоезу, пригнічення секреторної ланки імунної системи), що значно знижують якість життя і погіршують самопочуття жінки. Сьогодні дефіцит фолатів співвідносять з ризиком розвитку гострих коронарних синдромів та інсультів. Вважається, що ФК забезпечує профілактику глибоких венозних тромбозів та емболій. ФК важлива для нормальних процесів росту, розвитку і проліферації тканин, у тому числі й для еритропоезу та ембріогенезу [16, 17]. Крім того, частина дослідників прийшла до єдиного висновку, що дефіцит фолатів та асоційований з ним підвищений вміст ГЦ в сироватці крові та фолікулярній рідині призводить до порушення розвитку фолікула і дозрівання яйцеклітини, порушення оваріального резерву та настання вагітності [18, 19].

В останні роки зростає інтерес акушерів-гінекологів до ФК, обумовлений тим, що субклінічні порушення метаболізму фолатів поза вагітності в більшості випадків яскраво маніфестують при її настанні. Недолік фолатів в організмі жінки репродуктивного віку значно підвищує вірогідність вад нервової трубки плода, що супроводжується мертвородженням або появою новонародже-

них з вродженими аномаліями (порушення функції сечового міхура і кишечника, гідроцефалія, зниження здатності до навчання, психологічна дезадаптація та ін). З'ясувалося, що дефіцит ФК асоційований з ГГЦ призводить до передчасного відшарування та інфарктів плаценти, спонтанних абортів, звичного невиношування і прееклампсії внаслідок поширених дефектів формування та дозрівання елементів трофобласта і плацентарного судинного русла [20–22].

ГГЦ є раннім маркером дефіциту фолатів [23]. У метааналізі рандомізованих досліджень Homocystein Lowering Trialists' Collaboration було показано, що вплив ФК на концентрацію ГЦ в крові є дозозалежним: чим вище доза ФК, тим більш виражене зниження рівня ГЦ спостерігається при її прийомі [24].

Проблему дефіциту фолатів в усьому світі намагаються вирішити не тільки на медичному, а й на державному рівні [25], однак питання патогенетичного лікування дефіциту фолатів та асоційованого з ним підвищеного рівня ГЦ далеке від вирішення. До теперішнього часу не розроблені чіткі показання щодо різних доз ФК для корекції рівня ГЦ. На думку деяких авторів, слід чітко розділяти два напрямки фармакотерапії фолієвою кислотою: профілактичне, спрямоване на заповнення добової потреби (дози в 400–1000 мкг/добу) — це так звана фізіологічна межа та високодозована вітамінінотерапія (дози 4–5 мг/добу і вище) [10, 12].

На думку Доброхотової Ю. Є. при всьому різноманітті проявів і причин патогенетична профілактика і лікування ГГЦ різного генезу передбачає призначення ФК в дозі не менше 4–5 мг/добу, а при вродженому дефіциті фолатів, при гомозиготній мутації та ГГЦ середнього ступеня важкості доза фолієвої кислоти збільшується до 6–8 мг/добу. Крім того, необхідно призначати вітаміни групи В: В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> (1 мг/добу). Терапія такими простими і безпечними препаратами дозволить значно знизити або навіть нормалізувати рівень ГЦ [26].

У Heart Protection Study доведено, що в разі прийому 0,5–5 мг/добу ФК знижувався рівень ГЦ у крові в середньому на 25 %, а додаткове введення 0,5 мг/добу вітаміну

$V_{12}$  супроводжувалося зниженням цього показника ще на 7% [27].

У огляді 2005 р. J. Branda запропонував наступні рекомендації для нормалізації рівня ГЦ. Усіх пацієнтів з ГГЦ розподілено на чотири групи. До складу першої групи входять хворі з генетичними аномаліями ферментів метаболізму ГЦ. У разі мутації цистатіонін- $\beta$ -синтетази рекомендовано вітамін  $V_6$ , мутації метіонінсинтетази — вітамін  $V_{12}$ , мутації 5,10 МТНFR — фолієву кислоту. До другої групи належать пацієнти із ГГЦ, зумовленою захворюваннями або клінічними станами, до яких автори включили лише хронічну ниркову недостатність та лейкемію. При хронічній нирковій недостатності показана комбінація вітаміну  $V_6$  та ФК, рівень ГЦ при лейкемії рекомендовано корегувати ФК. Третя група пацієнтів потребує ГЦ знижувальної терапії. Складається вона із осіб з кардіоваскулярними захворюваннями або із потенційним ризиком їхнього розвитку. Коли діагноз кардіоваскулярної хвороби встановлено та рівень ГЦ натще перевищує 12,5 мкмоль/л, автори рекомендують призначати фолієву кислоту (1 мг/добу). Якщо рівень ГЦ натще менший за 12,5 мкмоль/л, пацієнтам показана збалансована дієта, збагачена фолатами. Для пацієнтів без встановленого діагнозу кардіоваскулярної хвороби, але з високим ризиком щодо її розвитку достатньо також дотримуватися дієти. До складу четвертої групи входять клінічно здорові особи із помірно підвищеним рівнем ГЦ. Оскільки частина їх може мати неідентифіковані генетичні аномалії, показана збалансована дієта, збагачена фолатами, вітамінами  $V_6$  та  $V_{12}$  [28]. Зрозуміло, що призначення вітамінів, є симптоматичною терапією ГГЦ, яка лише частково корегує метаболічні порушення, але не впливає на їх причину.

Незважаючи на поширеність дефіциту фолатів, в останні роки окреслилася інша вкрай важлива проблема — надмірне споживання ФК у вигляді фармакологічних препаратів в дозах 5 мг/добу в одній таблетці або призначення на добу 3–6 таблеток, що містять 1 мг ФК. Однак, слід враховувати, що ФК не є ендегенним фолатом і надлишок

екзогенної ФК в плазмі крові інгібує транспорт ендегенних фолатів, більш необхідних для потреб організму. У результаті на тлі надмірного прийому ФК виникає функціональний недолік ендегенних фолатів, які не можуть реалізувати свої ефекти, так як метаболічні маршрути окуповані надлишком ФК введеної в складі препаратів [29].

Тому в даний час підіймається питання про необхідність перегляду критеріїв «достатності фолієвої кислоти». У цьому зв'язку ставлення до ФК за принципом «багато не буває» на сьогодні визнано помилковим.

Вважають, що рекомендації щодо ФК повинні бути адаптовані до потреб конкретного пацієнта або конкретної підгрупи хворих. Ймовірно, необхідність у фолатах буде відрізнятися в різних групах. Так потреба в ФК збільшується під час вагітності, наявності генетичних факторів (поліморфізми МТНFR). Посилення катаболізму фолатів може призвести до підвищеної потреби в ФК у пацієнтів з гіперхолестеринемією та хворих на цукровий діабет. На сьогодні існує гіпотеза, що ФК володіє антиоксидантними властивостями через 5-метилтетрагідрофолат, що може сприяти поліпшенню ендотеліальної функції незалежно від зниження рівня ГЦ [30]. Отже наявність окисного стресу також призводить до збільшення споживання ФК через її роль в якості антиоксиданта.

Враховуючи кількість відомих і, ймовірно, також невідомих факторів, що впливають на метаболізм ФК, оцінка достатності ФК може бути складною [31].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні проблеми дефіциту ФК, донині немає відповіді на цілу низку запитань, що вказують на необхідність подальшого вивчення фолатного статусу при різних захворюваннях.

Враховуючи, що на сьогодні у хворих зі СПКЯ практично відсутні дані про вміст в плазмі крові ФК, а зв'язок фолатів з формуванням ГГЦ при цьому захворюванні недостатньо з'ясовано, ми поставили за мету вивчити вміст ФК та ГЦ у жінок зі СПКЯ і оцінити вплив фолатної терапії на рівень ГЦ у даного контингенту хворих.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» обстежено 90 жінок — у віці від 18 до 24 років (середній вік  $21,4 \pm 0,2$  років). Основну групу склали 70 жінок, яким на підставі критеріїв Роттердамського консенсусу 2003 року поставлено діагноз СПКЯ [32].

У дослідження включено 20 здорових жінок з нормальною менструальною функцією, які звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності.

Визначення рівня ГЦ в сироватці крові проводили за допомогою наборів «Architect system» (Німеччина). У подальшій роботі концентрацію в сироватці крові ГЦ  $10 \text{ мкмоль/л}$  ми розглядали як рівень, що є межею норми [33]. Визначення концентрації в сироватці крові ФК проводили фотометричним методом на спектрофотометрії СФ-46. Референтні значення ФК склали  $52,5\text{--}119,5 \text{ ммоль/л}$  [34].

Враховуючи важливу роль ожиріння у формуванні метаболічних порушень, всім хворим зі СПКЯ розраховували індекс маси тіла (ІМТ) по G. Вреу за формулою: маса тіла (кг)/довжина тіла ( $\text{м}^2$ ). В залежності від ІМТ пацієнтки були розподілені на 2 групи: першу групу склали 40 жінок з нормальною масою тіла (ІМТ в середньому склав  $21,2 \pm 0,3 \text{ кг/м}^2$ ), до другої групи увійшли 30

пацієнток з надмірною вагою та ожирінням I ступеня (ІМТ —  $30,2 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$ ).

Для виконання поставленої мети першим етапом стало дослідження змісту ФК та ГЦ у хворих зі СПКЯ. З урахуванням отриманих результатів, всім пацієнткам для зменшення дефіциту фолатів та зниження рівня ГЦ призначалась фолієва кислота  $5 \text{ мг}$  на добу протягом 24 тижнів. Контроль здійснювався через 4, 12 і 24 тижні прийому препарату. Побічних ефектів на фоні терапії не виявлено ні в одній з пацієнток.

Проведені дослідження відповідають морально-етичним нормам та принципам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо дотримання прав людини.

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Excel 3 та Statistica 6. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмагорова-Смірнова. Використовували параметричні методи статистики. Результати наведені у вигляді ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ) (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна помилка середнього арифметичного). Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за  $t$  критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у загальній групі хворих зі СПКЯ середній рівень ФК в сироватці крові був значно ( $p < 0,001$ ) нижче, а середній рівень ГЦ достовірно ( $p < 0,001$ ) вище показників контрольної групи (табл. 1). У 37 (52,9%) обстежених зі СПКЯ виявлена ГГЦ.

Після розподілу пацієнток зі СПКЯ на групи в залежності від маси тіла виявлено, що у 40 обстежених з нормальною вагою середній рівень ФК був вірогідно ( $p < 0,001$ ) нижчим ніж у здорових жінок

(див. табл. 1). При цьому, у 16 (40%) жінок, які склали першу підгрупу, рівень ФК в сироватці крові був нижче референтних значень норми та в середньому дорівнював ( $48,4 \pm 1,03 \text{ ммоль/л}$ ). У решти жінок — 24 (60%, друга підгрупа), вміст ФК у сироватці коливався в межах референтних значень норми, проте середній показник залишався ( $p < 0,001$ ) нижчим за показник контролю (табл. 2).

Через 4 тижні після початку терапії у обстежених обох підгруп відзнача-

Рівень фолієвої кислоти та гомоцистеїну у обстежених жінок, ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Показник	Пацієнтки зі СПКЯ			Контроль, <i>n</i> = 20
	Загальна група ( <i>n</i> = 70)	Перша група (ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , <i>n</i> = 40)	Друга група (ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> , <i>n</i> = 30)	
Фолієва кислота, ммоль/л	53,5 ± 1,2*	54,8 ± 1,2*	49,3 ± 1,4*	65,9 ± 1,6
Гомоцистеїн, мкмоль/л	10,9 ± 0,3*	10,7 ± 0,2*	11,0 ± 0,1*	8,2 ± 0,2

Примітка. \* — Значущість відмінностей відносно групи контролю.

Рівень гомоцистеїну в залежності від вихідних значень фолієвої кислоти, ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Показник	Пацієнтки зі СПКЯ				Контроль, <i>n</i> = 20
	ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , <i>n</i> = 40		ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> , <i>n</i> = 30		
	підгрупа I ( <i>n</i> = 16)	підгрупа II ( <i>n</i> = 24)	підгрупа I ( <i>n</i> = 17)	підгрупа II ( <i>n</i> = 13)	
Фолієва кислота, ммоль/л	48,4 ± 1,03*	58,9 ± 1,03*	43,4 ± 1,3*	57,8 ± 1,3*	65,9 ± 1,6
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,9 ± 0,3*	9,8 ± 0,3*	12,1 ± 0,5*	9,6 ± 0,4*	8,2 ± 0,2

Примітка. \* — Значущість відмінностей відносно групи контролю.

лось достовірно підвищення вмісту ФК в сироватці крові (перша підгрупа — на 21,7% ( $p < 0,001$ ), друга підгрупа на 14,4% ( $p < 0,01$ )). Вірогідної різниці в максимальних рівнях ФК в підгрупах не виявлено і ці показники не відрізнялись від значень контрольної групи. Однак, треба відмітити, що свого максимуму ( $67,4 \pm 1,02$  ммоль/л) рівень ФК у другій підгрупі досяг вже через 4 тижні, тоді як в першій підгрупі

( $65,4 \pm 1,0$  ммоль/л) тільки через 12 тижнів терапії. Дані показники залишалися практично незмінними до кінця дослідження. Динаміка концентрації ФК в сироватці крові наведена на рисунку 1.

У обстежених з нормальною масою тіла середній рівень ГЦ був достовірно ( $p < 0,001$ ) вищим за показники здорових жінок (див. табл. 1). Серед них у 20 (50%) виявлена ГГЦ.

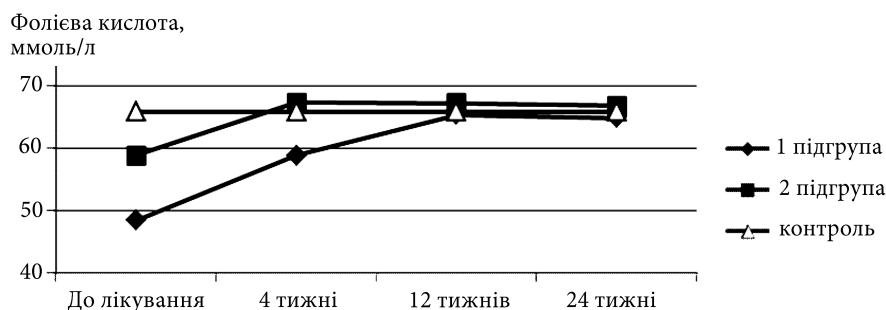


Рис. 1. Динаміка фолієвої кислоти в плазмі крові на тлі лікування хворих зі СПКЯ та нормальною масою тіла.

При дослідженні рівня ГЦ у хворих зі СПКЯ в залежності від концентрації ФК встановлено, що в обстежених першої підгрупи, які мають рівень ФК нижчий за референтні значення, середній показник ГЦ склав  $11,9 \pm 0,3$  мкмоль/л, у 11 (68,8%) виявлена ГГЦ. У другій підгрупі середній рівень ГЦ склав  $9,8 \pm 0,3$  мкмоль/л, а ГГЦ виявлена у 9 (37,5%) обстежених. Відмінності між групами за концентрацію ГЦ в сироватці крові були статистично значущими ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 2).

Рівень ГЦ почав знижуватись в обох підгрупах після 4-го тижня прийому фолієвої кислоти та досяг свого мінімального значення на 12-му тижні терапії й залишався незмінним до кінця дослідження (рис. 2).

У 30 хворих зі СПКЯ та ожирінням середній рівень ФК був достовірно нижчим за показники хворих з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) та здорових жінок ( $p < 0,001$ ). Концентрація ГЦ була значно ( $p < 0,001$ ) вища ніж у здорових жінок, але не відрізнялася від показників хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла (див. табл. 1). У 17 (56,7%) обстежених (перша підгрупа), вихідний рівень ФК був нижче референтних значень норми, середній рівень склав  $43,4 \pm 1,3$  ммоль/л; середній рівень ГЦ значно ( $p < 0,001$ ) перевищував показники здорових жінок, але не відрізнявся від даних жінок першої підгрупи з нормальною масою тіла (див. табл. 2). У 11 (64,7%) обстежених цієї підгрупи мала місце ГГЦ. Другу підгрупу склали 13 (43,3%) жінок у яких вихідна

концентрація ФК коливалася в межах референтних значень норми, але середній рівень був достовірно ( $p < 0,001$ ) нижче показників контрольної групи (див. табл. 2). ГГЦ в цій підгрупі виявлена у 6 (46,1%) обстежених.

На тлі проведеної терапії рівень ФК в сироватці крові зростав протягом 12 тижнів (перша підгрупа — на 47%;  $p < 0,001$ , друга підгрупа на 18%;  $p < 0,05$ ), а з 12-го до 24-го тижня залишався незмінним та не відрізнявся від показників здорових жінок (рис. 3).

Концентрація ГЦ в обох підгрупах почала знижуватись після 4-го тижня терапії та досягла свого мінімального рівня лише на 24-му тижні. Динаміка концентрації ГЦ в сироватці крові наведена на рисунку 4.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у молодих жінок хворих на СПКЯ виявлено зниження в сироватці крові середніх показників ФК, причому у 47% обстежених, показники ФК були нижчими за референтні значення норми. Більш низький вихідний рівень фолатів спостерігався у пацієток із ожирінням, хоча кореляційної залежності між ФК та ІМТ не встановлено ( $r = -0,11$ ;  $p > 0,05$ ). На тлі терапії значне підвищення ФК в сироватці крові відзначалось в перші 4 тижні від початку лікування, причому нормалізація рівня ФК у жінок з нормальною масою тіла та концентрацією ФК в межах референтних значень відбувалась через 4 тижні терапії, у жінок з концентрацією ФК нижче референтних значень — через 12 тижнів терапії, у жінок з ожирінням — через 12 тижнів від початку терапії

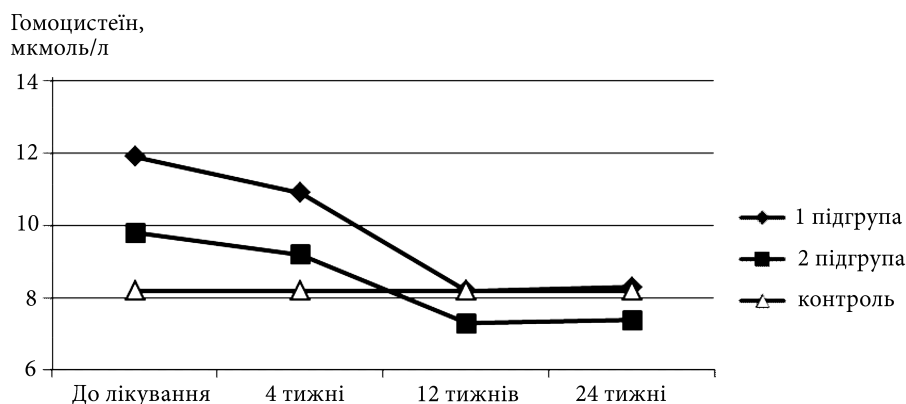


Рис. 2. Динаміка концентрації гомоцистеїну в плазмі крові на тлі лікування хворих зі СПКЯ та нормальною масою тіла.

незалежно від вихідних рівнів. За час проведення терапії фолатами ми не спостерігали підвищення концентрації ФК в сироватці крові відносно референтних значень норми.

Вихідний рівень ГЦ був підвищеним у кожної другої жінки зі СПКЯ. Отримані результати дослідження збігаються з даними ряду дослідників, які вказують, на високу частоту ГГЦ у хворих зі СПКЯ, яка не залежить від маси тіла [35]. У хворих зі СПКЯ рівень ГЦ починав знижуватися лише після 4-го тижня прийому фолієвої кислоти і досягав нормальних величин через 12 тижнів терапії у хворих з нормальною масою тіла та через 24 тижні у пацієток з надлишковою вагою. Отримані нами результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які підтверджують той факт, що прийом ФК супроводжується зниженням рівня ГЦ [36]. Проте в літературі є дані, що вказують на більш швидке відновлення рівня ГЦ на тлі лікування ФК (через 2–4 тижні) [15]. Можна вважати, що у хворих зі СПКЯ є фактори, які перешкоджають більш швидкому відновленню рівнів ФК та ГЦ.

Слід зазначити, що у 10 (27%) жінок зі СПКЯ, незважаючи на проведену терапію, зберігалася ГГЦ. Можна припустити, що у цих хворих має місце порушення генетичного статусу за ферментами фолатного циклу. У нашій роботі ми не обстежували всіх жінок на наявність дефекту мутації в гені МТНFR і CBS враховуючи дані літератури, що вказують на рідкісну частоту цих змін у загальній популяції. До того ж, ряд авторів не виявив змін даних генів у хворих зі СПКЯ [37]. У зв'язку з цим нам уявлялося мало ймовірним, що можлива мутація, а не діагноз був відповідальний за різницю рівня ГЦ у хворих зі СПКЯ. Однак, для уточнення факторів, які сприяють збереженню ГГЦ на тлі терапії ФК, саме цим пацієткам було проведено додаткове обстеження в МГЦ м. Харкова та у 5 жінок була виявлена гетерозиготна мутація в гені МТНFR.

Існування можливої тенденції до більш високої поширеності мутації гена МТНFR у хворих зі СПКЯ вимагає подальшого вивчення особливо за наявністю ГГЦ.

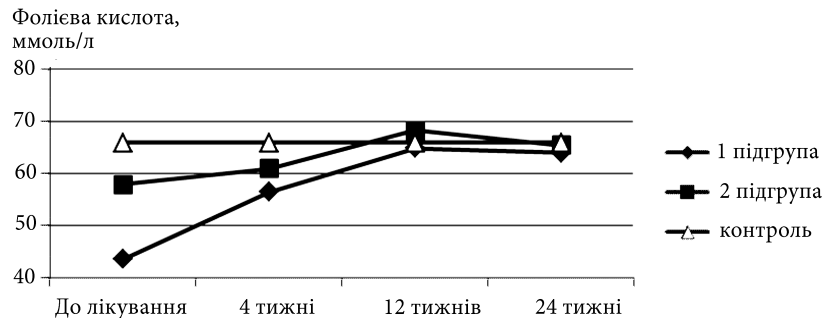


Рис. 3. Динаміка фолієвої кислоти в плазмі крові на тлі лікування хворих зі СПКЯ та ожирінням.

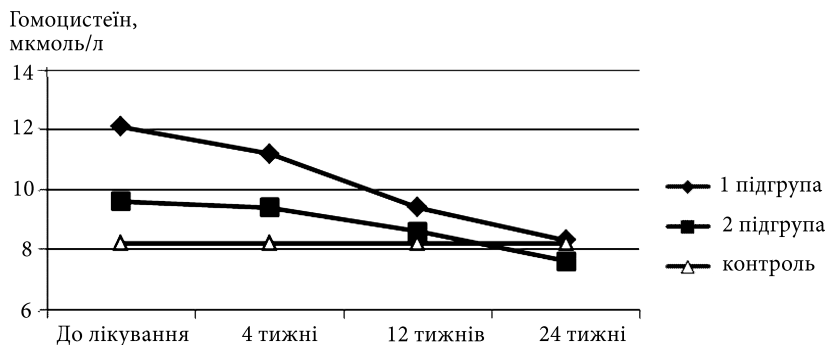


Рис. 4. Динаміка гомоцистеїну в плазмі крові на тлі лікування хворих зі СПКЯ та ожирінням.

## ВИСНОВКИ

- У всіх жінок зі СПКЯ має місце дефіцит фолієвої кислоти різного ступеня виразності, при цьому у кожній другій хворій розвивається ГГЦ.
- Призначення пацієнткам зі СПКЯ фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу, призводить до зростання її вмісту в крові до контрольних значень: у жінок з нормальною масою тіла та концентрацією ФК в межах референтних значень – через 4 тижні терапії, у жінок з концентрацією ФК нижче референтних значень – через 12 тижнів терапії, у жінок з ожирінням – через 12 тижнів від початку терапії незалежно від вихідних рівнів.
- У хворих зі СПКЯ концентрація гомоцистеїну в плазмі крові досягає показників здорових жінок на 12-й тиждень від початку лікування фолієвою кислотою у пацієнок з нормальною масою тіла та на 24-й тиждень при наявності ожиріння.
- Визначення в крові рівня фолієвої кислоти та гомоцистеїну необхідно включити в обстеження даної категорії пацієнок, особливо на етапі прегравідарної підготовки.
- Враховуючи отримані нами дані та дані літератури можливо припустити, що хворі зі СПКЯ складають групу ризику генетичних аномалій (мутації в гені MTHFR) та вимагають додаткового обстеження, особливо при збереженні гіпергомоцистеїнемії на тлі лікування фолатами.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

- Bodawy A, Elnashar A. *Int J Womens Health* 2011; 3:25-35.
- Trikudanathan S. *Med Clin North AM* 2015; 99(1):221-235.
- Marshall JC, Dunaif A. *Fertil Steril* 2012; 97(1):18-22.
- Caserta D, Adducchio G, Picchia S, et al. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(6):397-402.
- Bodawy A, State O, Gawad SS, et al. *Gynecology* 2007; 131(1):68-72.
- Maleedhu P, Vijayabhaskar M, Sharma SSB, et al. *J Clin Diagnostic Res* 2014; 89(2):31-33.
- Gerhard GT, Duell PB. *Curr Opin Lipido* 1999; 10(15):417-428.
- Pentjuk OO, Lucjuk MB, Andrushko II, Postovitrenko KP. *Ukr Biohim Zhurn* 2003; 75(1):5-16.
- Vanaerts LA, Blom HJ, Deabreu RA, et al. *Teratology* 1994; 50(5):348-360.
- Kerkeshko GO, Arutjunjan AV, Arzhanova ON, Miljutina JuP. *Zhurn Akusherstva I Zhenskikh Boleznej* 2013; 62(6):25-36.
- Grodnickaja EJe. *Ros Vestn Akushera Ginekologa* 2010; 4:20-24.
- Pietrzik K, Bailey L, Shane B. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(8):535-548.
- Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(12):1323-1343.
- Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. *Adv Nutr* 2012; 3(1):21-38.
- Grodnickaja EJe, Kurcer MA, Shamanova MB. *Problemy Reprodukcii* 2008; 14(6):84-86.
- Forges T, Pellanda H, Divigent C, et al. *Gynecol Obstet* 2008; 36(9):936-939.
- Malysheva LI, Fetisova IN, Fetisov NS, Gordiva AV. *Med Forum* 2015; 2(1):52-56.
- Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, et al. *Hum Reprod* 2007; 13(3):225-238.
- Dubey P, Gupta N, Dwivedi S. *Inter J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2013; 2(2):165-171.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):156-161.
- Pustotina OA, Ahmedova AJe. *Jefferktivnaja Farmakoterapija* 2014; 35(3):66-74.
- Kim MW, Hong SC, Choi JS, et al. *Jefferktivnaja Farmakoterapija* 2014; 23(2):24-30.
- Makacarija AD, Beloborodova EV, Bajmuradova SM, Bidadze VO. *Gipergomocisteinemiya i oslozheniya beremennosti, Moskva, 2005: 41 p.*
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(4):806-812.
- Tapil'skaja NI, Ajdukov SN. *Ginekologija* 2013; 15(3):70-74.



26. Dobrohotova JuJe, Dzhobava JeM, Hejdar LH, et al. *Problemy Reprodukcii* 2006; 12(1):98-101.
27. Wolters M, Strohle A, Hahn A. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37(2):109-135.
28. Zhukova VB, Protas JuI, Gnidenko KJu, Zelena II. *Suchasna Gastroenterologija* 2006; 1:87-92.
29. Gromova OA. *Farmakoterapija* 2013; 5:44-49.
30. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, et al. *J Nutr Biochem* 2004; 15(2):64-79.
31. Verhaar ML, Stroes E, Rabelink IJ. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2002; 22:6-13.
32. The Rotterdam ESHRE/ ASRM- sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004; 19(1):41-47.
33. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, et al. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(5):258- 263.
34. Stroev EA, Makarova VG. *Praktikum po biologicheskoy himii: uchebnoe posobie, Moskva, 1986: 174 p.*
35. Yilmaz VT, Coban E, Avci AB, et al. *Turk Neph Dial Transpl* 2014; 23(2):91-94.
36. Caruso R, Campolo J, Sedda V, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(4):549-555.
37. Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, et al. *Hum Reprod* 2002; 17(2):314-319.

## РІВНІ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ В КРОВІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ, ТА ДИНАМІКА ЦИХ ПОКАЗНИКІВ ПІД ВПЛИВОМ ФОЛАТНОЇ ТЕРАПІЇ

Архипкіна Т. Л., Караченцев Ю. І., Бондаренко В. О., Любимова Л. П.

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

Обстежено 70 молодих жінок зі СПКЯ. Встановлено, що у них середній рівень фолієвої кислоти в плазмі крові значно нижче за показники здорових жінок, у 47% — рівень фолієвої кислоти нижче референтних значень норми, у 52,9% — гіпергомоцистеїнемія. Призначення фолієвої кислоти в дозі 5 мг на добу, дозволило нормалізувати її рівень в крові к 12 тижню терапії, причому у жінок з нормальною масою тіла нормалізація відбувалася швидше. Концентрація гомоцистеїну на тлі лікування досягала показників здорових жінок у пацієток нормальною масою тіла на 12-му тижні терапії, а у пацієток з ожирінням — на 24-му тижні. Визначення в крові рівня фолієвої кислоти і гомоцистеїну необхідно включити в комплексне обстеження даної категорії пацієток, особливо, на етапі прегравідарної підготовки.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, фолієва кислота, гомоцистеїн, терапія фолатами.

## УРОВНИ ФОЛIEВОЙ КИСЛОТЫ И ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ДИНАМИКА ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ФОЛАТНОЙ ТЕРАПИИ

Архипкина Т. Л., Караченцев Ю. И., Бондаренко В. А., Любимова Л. П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков  
tanya\_arhipkina@hotmail.com

Обследовано 70 молодых женщин с СПКЯ. Установлено, что у них средний уровень фолieвой кислоты в плазме крови значительно ниже показателей здоровых женщин, у 47% — уровень фолieвой кислоты ниже референтных значений нормы, у 52,9% — гипергомоцистеинемия. Назначение фолieвой кислоты в дозе 5 мг в сутки, позволило нормализовать её уровень в крови к 12 неделе терапии, причём у женщин с нормальной массой тела нормализация происходила быстрее. Концентрация гомоцистеина на фоне лечения достигала показателей здоровых женщин у пациенток с нормальной массой тела к 12 неделе терапии, а у пациенток с ожирением — к 24 неделе. Определение в крови уровня фолieвой кислоты и гомоцистеина необходимо включить в комплексное обследование данной категории пациенток, особенно, на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, фолieвая кислота, гомоцистеин, терапия фолатами.

**THE LEVELS OF FOLIC ACID AND HOMOCYSTEINE IN THE BLOOD OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THE DYNAMICS OF THESE INDICATORS DURING OF FOLATE THERAPY**

**T. Arkhupkina, Yu. Karachentsev, V. Bondarenko, L. Lyubimova**

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
tanya\_arhupkina@hotmail.com*

It were examined 70 young women with PCOS. It was established, that these patients have lower levels of folic acid than healthy women, 47% — reduction below reference values of norms, 52.8% — hyperhomocysteinemia. Folic acid treatment at a dose of 5 mg/day helped to normalize its levels for 12 week therapy at that at women with normal body weight normalization was faster. The concentration of homocysteine during treatment as high as indicators of healthy women at patients with normal weight for 12 weeks of therapy, and at patients with obesity — for 24 weeks. Determination in blood levels of folate and homocysteine should be included a comprehensive examination of this category of patients, particularly at the stage pregravid period.

**K e y w o r d s:** polycystic ovary syndrome, folic acid, homocysteine, folate treatment.