





А.А. Шупрович<sup>1\*</sup>,   
 О.В. Зінч<sup>1</sup>,   
 Н.М. Кушнарєва<sup>1</sup>,   
 К.П. Комісаренко<sup>2</sup> 

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ФЕРМЕНТІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ З РІВНЯМИ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ЯК ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»<sup>1</sup>

вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна

Медичний центр «Адоніс-Лаб», медичний центр «Топ клінік Деніс»<sup>2</sup>

вул. Композитора Мейтуса, 5, Київ, 04114, Україна

SI "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science"<sup>1</sup>

Vyshhorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine

"Adonis-Lab" medical center, "Top Clinic Denys" medical center<sup>2</sup>

Kompozytora Meitusa str, 5, Kyiv, 04114, Ukraine

\*e-mail: angelaanat7070@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 3. С. 4-11

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(3):4-11

**Ключові слова:** ферменти фолатного циклу, поліморфізми, рецесивні гомозиготні мутації, гомоцистеїн, фолієва кислота, кардіометаболічний ризик, коронавірусна хвороба

**Key words:** enzymes of the folate cycle, polymorphisms, recessive homozygous mutations, homocysteine, folic acid, cardiometabolic risk, coronavirus disease

**Реферат.** Дослідження взаємозв'язків поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу з рівнями гомоцистеїну та фолієвої кислоти як факторів ризику серцево-судинних порушень у постковідному періоді. Шупрович А.А., Зінч О.В., Кушнарєва Н.М., Комісаренко К.П. Ферменти фолатного циклу беруть участь у процесі реметилювання гомоцистеїну до метіоніну, де фолати є коферментами для перенесення метилу. Метою роботи було виявлення взаємозв'язків поліморфізмів генів ферментів фолатного циклу з такими факторами кардіометаболічного ризику, як підвищення рівня гомоцистеїну й дефіцит фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді. У 51 пацієнта, які перенесли COVID-19, проведено загальне клініко-лабораторне обстеження, визначення концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти в сироватці крові імуноферментним методом. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначали поліморфізми генів: метилентетрагідрофолатредуктази (677C>T і 1298A>C), метіонінсинтази-редуктази (66A>G) і метіонінсинтази (2756A>G). За кожним з цих поліморфізмів обстежених пацієнтів було розподілено на 3 групи згідно з алелями нуклеотидів у відповідному положенні: 1) гомозиготна домінантна, 2) гетерозиготна і 3) гомозиготна рецесивна. Для гена метилентетрагідрофолатредуктази в положенні 677 сироваткові рівні гомоцистеїну та фолату не відрізнялись між групами пацієнтів 1 і 2 з генотипами 677 C/C (n=26) та 677 C/T (n=21) (p>0,05); у групі 3 рецесивний генотип 677 T/T виявлено лише в 4 осіб (8%), що не дозволило провести порівняння показників. Розподіл пацієнтів на 3 групи за генотипом того ж гена в положенні 1298 виявив, що рецесивна гомозиготна мутація 1298 C/C в групі 3 (n=9) асоціювалась з підвищеним рівнем гомоцистеїну (19,56±1,89 мкмоль/л) проти 10,68±0,76 (p=0,012) та 11,63±1,25 мкмоль/л (p=0,013) у групах 1 і 2, без відмінності рівнів фолату між групами. Група 3 відрізнялась від груп 1 і 2 вищим ступенем ожиріння, більшою частотою гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності (у 85% пацієнтів групи 3 проти 41 і 50% у групах 1 і 2), більшим числом тромбоцитів, тривалішою госпіталізацією з приводу COVID-19, вищим рівнем Д-димеру. Розподілення пацієнтів на групи залежно від генотипу метіонінсинтази-редуктази в положенні 66 показало, що в носіїв рецесивної гомозиготної мутації 66 G/G (група 3, n=15) концентрація гомоцистеїну (16,56±1,64 мкмоль/л) була підвищена порівняно з особами групи 1 (n=17) 66 A/A (10,28±1,17 мкмоль/л; p=0,004) та групи 2 (n=19) 66A/G (11,32±1,17 мкмоль/л, p=0,013). У групі 3 відзначено більшу тривалість госпіталізації з приводу COVID-19 (17,15±1,65 проти 11,88±0,97 дня, p=0,008), частоту гіпертензії (67% проти 35%) і серцевої недостатності (67% проти 29%) порівняно з групою 1. Застосування молекулярно-генетичного підходу дозволило встановити, що наявність рецесивних мутацій генів фолатного циклу асоціюється з потенційною схильністю до гіпергомоцистеїнемії, тромбофілії, тяжчих форм кардіометаболічних ускладнень та коронавірусної хвороби.

**Abstract. Study of the relationships of polymorphisms of the folate cycle genes with the levels of homocysteine and folic acid as risk factors of cardiovascular disorders in the post-covid period. Shuprovych A.A., Zynych O.V., Kushnareva N.M., Komisarenko K.P.** Enzymes of the folate cycle participate in the process of remethylation of homocysteine (HC) to methionine, where folates are coenzymes for methyl transfer. The aim of the work was to identify the interrelationships of gene polymorphisms of associations between folate cycle enzyme gene polymorphisms and cardiometabolic risk factors such as increased serum homocysteine levels and folic acid deficiency in patients in the post-covid period. In 51 patients who suffered from COVID-19, a general clinical and laboratory examination, and assessment of serum homocysteine and folic acid concentrations by immunoenzymatic method was carried out. Polymorphisms of the genes: methylenetetrahydrofolate reductase (677C>T and 1298A>C), methionine synthase-reductase (66A>G) and methionine synthase (2756A>G) were determined by real time polymerase chain reaction. For each of the named polymorphisms, the examined patients were divided into 3 groups according to the nucleotide alleles in the corresponding position: 1) homozygous dominant, 2) heterozygous and 3) homozygous recessive. For the methylenetetrahydrofolatereductase gene at position 677, serum levels of homocysteine and folate did not differ between the groups 1 and 2 with genotypes 677 C/C (n=26) and 677C/T (n=21), ( $p>0.05$ ); in group 3, the recessive genotype 677 T/T was found in only 4 people (8%), that did not allow comparison of indices. The distribution of patients into 3 groups according to the genotype of the same gene at position 1298 revealed that the recessive 1298 C/C mutation in group 3 (n=9) associated with an increased homocysteine level ( $19.56\pm 1.89 \mu\text{mol/l}$ ), versus  $10.68\pm 0.76$  ( $p=0.012$ ) and  $11.63\pm 1.25 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0.013$ ) in groups 1 and 2, with no difference in folate levels between groups. Group 3 differed by a higher degree of obesity, a higher frequency of hypertension disease and chronic heart failure (in 85% of patients in group 3, against 41 and 50% in groups 1 and 2), a higher number of platelets, a longer duration of hospitalization due to COVID-19, a higher level of D-dimer. The study of groups of patients, divided depending on the genotype of methioninesynthase reductase at position 66, showed that carriers of the recessive homozygous 66 G/G mutation (group 3, n=15) had increased serum homocysteine level ( $16.56\pm 1.64 \mu\text{mol/l}$ ) in comparison with individuals of group 1 (n=17) 66 A/A ( $10.28\pm 1.17 \mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.004$ ) and group 2 (n=19) 66 A/G ( $11.32\pm 1.17 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.013$ ). In group 3, a longer duration of hospitalization due to COVID-19 was noted ( $17.15\pm 1.65$  vs.  $11.88\pm 0.97$  days,  $p=0.008$ ), higher frequency of hypertension (67% vs. 35%) and heart failure (67% against 29%) compared to group 1. The use of a molecular genetic approach made it possible to establish that the presence of recessive mutations of the folate cycle genes is associated with a potential predisposition to hyperhomocysteinemia, thrombophilia, severe forms of cardiometabolic complications and coronavirus disease.

Процеси метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) відіграють важливу роль в епігенетичній регуляції експресії генів та впливають на функції їх продуктів-ферментів. Реакції метилювання залежні від джерел метильних груп, що утворюються в процесі функціонування фолатного циклу [1].

Метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР), метіонінсинтаза (МТР) і метіонінсинтаза-редуктаза (МТРР) є трьома ключовими ферментами метаболічних шляхів гомоцистеїну (ГЦ) та фолієвої кислоти (ФК). МТГФР є лімітуючим ферментом циклу фолієвої кислоти, у якому фолати виступають коферментами, беручи участь у реакціях трансметилювання [1]. Відомо, що деякі мононуклеотидні поліморфізми генів ферментів фолатного циклу призводять до зниження функціональної активності відповідних ферментів, що може гальмувати реметилювання гомоцистеїну до метіоніну, призводячи до гіпергомоцистеїнемії – патогенетичного чинника ендотеліальної дисфункції, атерогенезу, порушень згортання крові, що збільшує ризик серцево-судинних ускладнень [2, 3, 4]. Найбільш поширена мутація гена МТГФР (rs1801133) у положенні 677 C>T сприяє підвищенню рівня гомоцистеїну в плазмі, особливо в осіб з низьким рівнем фолієвої кислоти [5, 6, 7, 8].

Гіпергомоцистеїнемія має виражену тромбофілічну, ендотеліотоксичну, атерогенну дію та зумовлює підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Установлено, що однонуклеотидний поліморфізм гена МТГФР, причетний до дефектного метаболізму ГЦ, може бути пов'язаний з тяжкістю перебігу COVID-19 [9]. Виявлено сильну кореляцію між генотипом 677 СТ і смертю від коронавірусу, яка пов'язана з тромбоемболічними захворюваннями через змінений метаболізм гомоцистеїну [10]. Також відомо, що рецесивні мутації гена МТГФР у положенні 677 (ТТ) можуть спричиняти зниження активності ферментів фолатного циклу. Зокрема, повідомляють, що пацієнти з гомозиготним генотипом СС можуть мати менше негативних симптомів, ніж пацієнти з гомозиготним (ТТ) і гетерозиготним (СТ) генотипами [8, 11, 12].

Мета дослідження – виявлення взаємозв'язків поліморфізмів генів фолатного циклу (МТГФР 677 C>T та 1298 A>C, МТР 2756 A>G та МТРР 66 A>G) з такими факторами ризику серцево-судинних порушень, як підвищення рівнів гомоцистеїну й дефіцит фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До цього дослідження було включено 51 особу (17 жінок і 34 чоловіки), середній вік  $52,37\pm 2,32$ ,

які перенесли COVID-19 у середній та тяжкій формі, що потребувало стаціонарного лікування (проводилось на базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України», м. Київ). Діагноз COVID-19 підтверджено результатами тестування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), вірус ідентифіковано згідно з Протоколом МОЗ України (наказ від 17.09.2020 № 2116). Критерієм включення було гостре захворювання на коронавірусну інфекцію терміном не менше ніж 7 днів тому, вік старше 18 років та підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення були наявність активних запальних процесів, тяжких уражень печінки та жовчних шляхів, хронічної ниркової недостатності, артеріальна гіпертензія, не контрольована прийомом лікарських засобів або з ендокринних причин, онкологічні захворювання, наркотична та алкогольна залежність.

Тривалість госпіталізації становила  $14,59 \pm 6,86$  дня. Сімнадцять осіб страждали на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, 25 осіб – на гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня, серцева недостатність 1-2 ступеня зафіксована у 29 пацієнтів. Двобічна пневмонія діагностована в більшості пацієнтів (47 випадків), у решти 4 – одностороння пневмонія. Легенева недостатність 1/2/3 ступеня виявлена відповідно у 8/6/4 пацієнтів. Оксигенотерапію отримували 20 осіб. Сатурація кисню після лікування становила  $92,71 \pm 0,63\%$ . Гормональну терапію кортикостероїдами (дексаметазон) призначали всім хворим.

Виконували загальні біохімічні дослідження: у сертифікованих лабораторіях м. Києва в сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію С-реактивного білка, Д-димеру, гомоцистеїну та фолієвої кислоти (ФК) імуноферментним методом. Референтні рівні становили: для ГЦ для дорослих у віці до 65 років до 15 мкмоль/л; для фолієвої кислоти – від 3 до 17 нг/мл [13, 14].

У досліджуваній когорті пацієнтів за допомогою молекулярно-генетичного методу ПЛР в реальному часі (RealTimePCR) визначали поліморфізми генів фолатного циклу (МТГФР 677 С>Т та 1298 А>С, МТР 2756 А>G, МТРР 66 А>G), де літерами позначено домінантний>рецесивний нуклеотид у кожній алельній парі (А-аденін, С-цитозин, Т-тимін, G-гуанін).

Обстежених пацієнтів за даними визначення генотипу МТГФР у положенні 677 було розподілено на 3 групи залежно від комбінації алелів:

- група 1 (МТГФР 677С/С) – відсутність мутації, гомозиготний домінантний генотип (n=26; ч/ж 14/12; 51%);

- група 2 (МТГФР 677С/Т) – гетерозиготна форма поліморфізму (n=21; ч/ж 13/8; 41%);

- група 3 (МТГФР 677Т/Т) – гомозиготна рецесивна форма поліморфізму (n=4; ч/ж 2/2; 8%).

Згідно з генотипом МТГФР у положенні 1298 (А>С), сформовано 3 групи пацієнтів:

- група 1 (МТГФР 1298А/А) – відсутність мутації, гомозиготний домінантний генотип (n=20; ч/ж 14/6; 39%);

- група 2 (МТГФР 1298А/С) – гетерозиготна форма поліморфізму (n=22; ч/ж 12/10; 43%);

- група 3 (МТГФР 1298С/С) – гомозиготна рецесивна форма поліморфізму (n=9; ч/ж 5/4; 18%).

Згідно з генотипом МТРР у положенні 66, було виділено 3 групи пацієнтів:

- група 1 – відсутність мутації, гомозиготний домінантний генотип МТРР 66 А/А (n=17; 33,3%);

- група 2 – гетерозиготна форма поліморфізму МТРР 66 А/G (n=19; 37,3%);

- група 3 – гомозиготна рецесивна форма поліморфізму МТРР 66 G/G (n=15; 29,4%).

Усі обстежувані пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанта 2000 р. Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Дослідження виконували в рамках наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», затвердженої комісією з біоетики, протокол № 35/2-КЕ від 01.04.2021 р.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків MedStatv.5.2 (Copyright 2002-2019, freeware – вільний доступ). Для всіх включених в аналіз кількісних параметрів проведено перевірку гіпотези щодо відповідності фактичного розподілу кожного з досліджуваних показників критеріям нормального розподілу Шапіро-Вілка. Враховуючи, що дані відповідали нормальному розподілу, різницю показників між групами оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента та вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Кількісні дані представлені як середнє арифметичне

значення та стандартна похибка середнього значення ( $M \pm m$ ). Кореляцію між показниками в досліджуваних групах пацієнтів оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) [15].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

##### Поліморфізми гена МТГФР 677 С>Т

Між групами пацієнтів з різними генотипами МТГФР у положенні 677 при порівнянні клініко-лабораторних показників не виявлено статистично достовірної різниці за жодним з досліджених показників: вік, тривалість госпіталізації, гематологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівень гемоглобіну, гематокрит, швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ), % сатурації кисню, рівні маркерів тромбо-

утворення / фібринолізу (Д-димеру) та запального статусу (С-реактивний білок), концентрація загального білка сироватки крові, загального холестерину, білірубину, активність печінкових ферментів, рівні глікемії натще, азот сечовини, креатинін сироватки крові ( $p > 0,05$ ).

Концентрація ГЦ в сироватці крові пацієнтів групи 1 (МТГФР 677С/С) перевищувала референтні значення у 27% випадків; у групах 2 (МТГФР 677С/Т) і 3 (МТГФР 677Т/Т) – у 12% випадків. Концентрація ФК була нижчою за норму в групах 1 і 2, відповідно в 15,4% і у 28,6% пацієнтів; середня концентрація фолату не відрізнялась між групами ( $p > 0,05$ ). Середній рівень ГЦ не відрізнявся між групами 1 і 2 ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

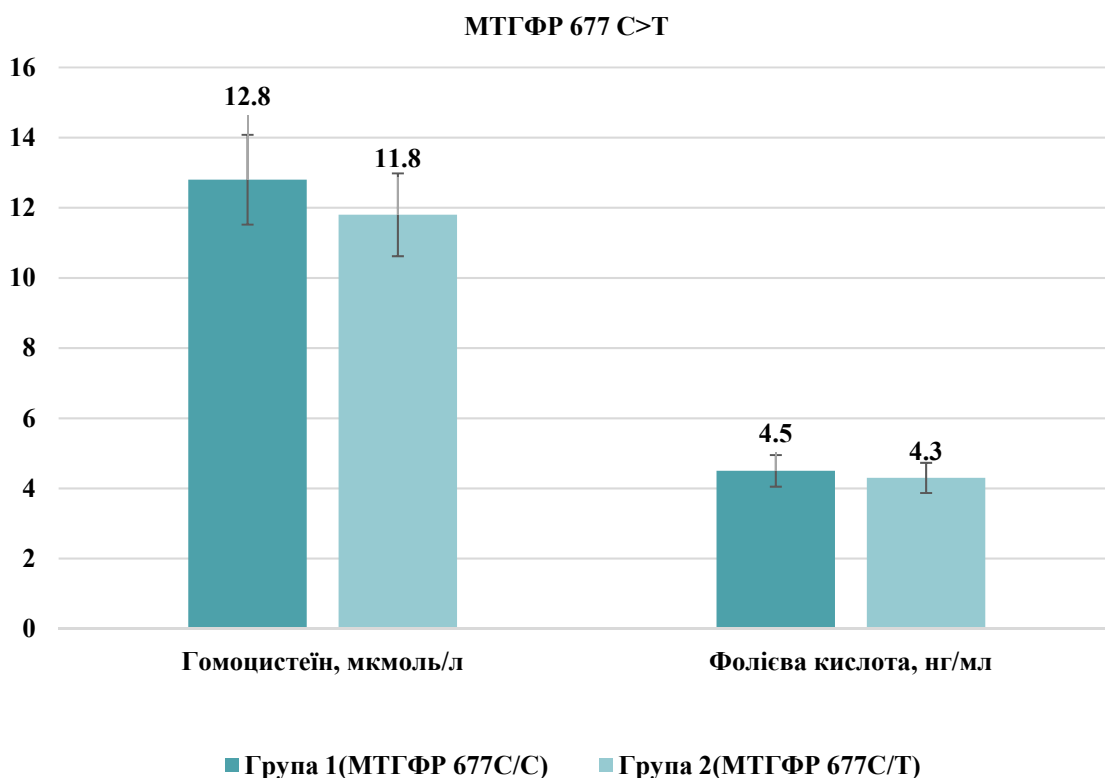


Рис. 1. Концентрація гомоцистеїну та фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів з різними алелями гена МТГФР у положенні 677

Зауважимо, що в групі МТГФР 677Т/Т у жодного з пацієнтів не виявлено поліморфізмів гена МТГФР А1298С, проте в 50% випадків визначено гомозиготну форму носійства гена ферменту метіонінсинтеази МТР 2756 G/G (ферменту, що каталізує конверсію гомоцистеїну в метіонін). Кількість пацієнтів у цій групі була недостатньою для порівняння з іншими групами рівнів гомоцистеїну, фолату, ттжкості перебігу коронавірусної інфекції та частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ).

##### Поліморфізми гена МТГФР 1298 А>С

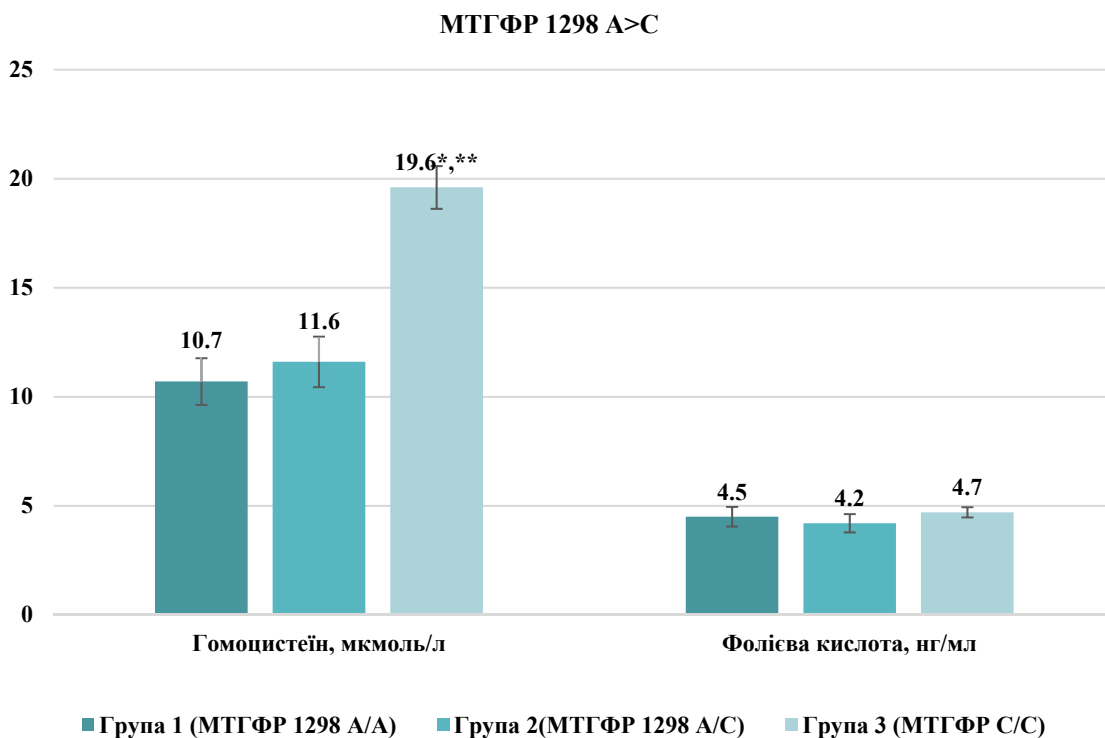
Носії гомозиготного рецесивного генотипу МТГФР 1298 С/С (група 3) відрізнялись від пацієнтів груп 1 і 2 підвищеним рівнем гомоцистеїну, який становив  $19,56 \pm 1,89$  мкмоль/л проти  $10,68 \pm 0,76$  у групі 1 (МТГФР 1298 А/А) ( $p = 0,012$ ) та  $11,63 \pm 1,25$  мкмоль/л у групі 2 (МТГФР 1298 А/С) ( $p = 0,013$ ), за відсутності різниці рівнів фолієвої кислоти (рис. 2). У всіх обстежуваних з

гомозиготною рецесивною формою поліморфізму не виявлено мутацій у гені МТГФР С677Т.

Концентрації фолієвої кислоти в сироватці крові не відрізнялись між трьома групами, водночас рівні фолату в загальній групі пацієнтів (n=51) проявляли негативну кореляцію з рівнем гомоцистеїну (r= -0,30; p<0,05).

Слід зазначати, що пацієнти групи 3 (МТГФР 1258 С/С) характеризувались вищим ступенем

ожиріння (ІМТ 33,83±0,72 проти 28,4±1,31 та 28,2±1,14 кг/м<sup>2</sup> у групах 1 і 2, відповідно; p<0,002), більшою частотою ССЗ: діагноз гіпертонічна хвороба (ГХ) та хронічна серцева недостатність (ХСН) встановлено у 85% пацієнтів проти 41 і 50% у групах 1 і 2. 67% пацієнтів групи 3 страждали на ЦД 2 типу, порівняно з 22% і 27% групах 1 і 2 відповідно, що може підвищувати ризик ССЗ.



\* – достовірна різниця показників з групою 1; \*\* – достовірна різниця з групою 2 (p<0,05)

**Рис. 2. Рівні гомоцистеїну та фолієвої кислоти в групах пацієнтів залежно від комбінації алелів МТГФР у положенні 1298**

Відомо, що для коронавірусної інфекції характерним є підвищення небезпеки тромботичних ускладнень. У гострому періоді COVID-19 в обстежених пацієнтів групи МТГФР 1258 С/С визначено підвищене число тромбоцитів (273,3±15,4x10<sup>9</sup>) порівняно з таким у групі 1 (224,1±18,7x10<sup>9</sup>) та в групі 2 (207,6±12,2x10<sup>9</sup>) (p<0,05). Крім того, у групі 3 зафіксовано вищий рівень Д-димеру (747,2±45,2 проти 402,6±75,6 та 290,8±39,7 нг/мл у групах 1 і 2 відповідно, p<0,002). Ці показники в сукупності вказують на ризик тромбоутворення, якому сприяє також гіпергомоцистеїнемія.

Отже, результати показали, що в пацієнтів під час коронавірусної інфекції наявність рецесивної мутації гена ферменту фолатного циклу МТГФР 1298 С/С може асоціюватись з гіпергомоцистеїне-

мією, схильністю до тромбоцитозу та коморбідних станів у вигляді ССЗ та ЦД 2 типу.

#### **Поліморфізми гена МТРР 66 А>G.**

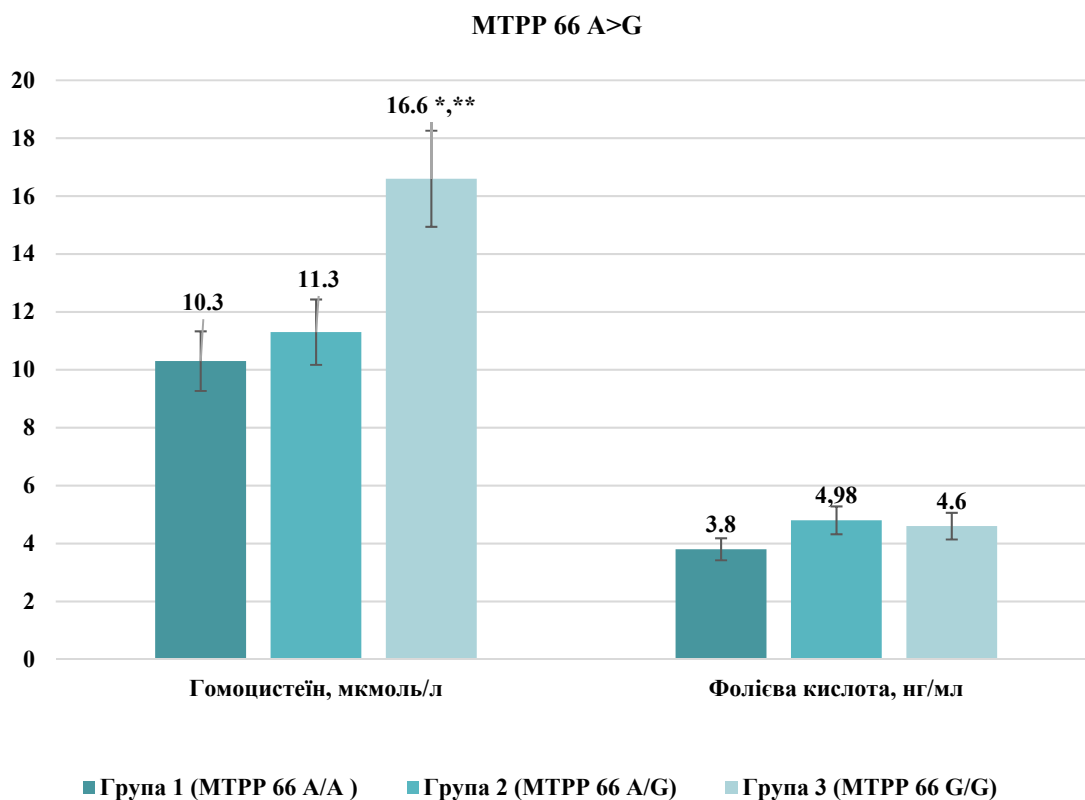
Відомо, що рецесивний гомозиготний генотип метіонінсинтетази-редуктази МТРР 66 G/G пов'язаний з численними хронічними захворюваннями, зумовленими способом життя, а також ризиком чоловічого безпліддя, дефектів нервової трубки плода та іншими. Фермент, синтез якого кодується цим геном, необхідний для регенерації метіонінсинтетази шляхом метилювання, забезпечуючи підтримання концентрації ГЦ на нетоксичному рівні [10].

Визначення поліморфізмів МТРР А66G дозволило виявити 15 осіб з гомозиготною рецесивною формою поліморфізму МТРР 66 G/G. Виявлено,



що концентрація ГЦ в групі 3 становила  $16,56 \pm 1,64$  мкмоль/л та була вищою порівняно з рівнем ГЦ в групі 1 ( $10,28 \pm 1,17$  мкмоль/л,  $p=0,004$ ) та з рівнем у групі 2 ( $11,32 \pm 1,17$  мкмоль/л,  $p=0,013$ ). Забезпеченість фолієвою кислотою була однаковою

в групах 1-3 ( $p>0,05$ ). Отже, наявність гомозиготного носійства MTRR 66 G/G сприяє підвищенню концентрації гомоцистеїну в сироватці крові, але не впливає на рівень фолієвої кислоти в сироватці крові (рис. 3).



\* – достовірна різниця показників з групою 1; \*\* – достовірна різниця з групою 2 ( $p<0,05$ )

**Рис. 3. Рівні гомоцистеїну та фолієвої кислоти в групах пацієнтів залежно від комбінації алелів гена MTRR у положенні 66**

Варто зазначити, що в пацієнтів групи 3 MTRR 66 G/G, порівняно з групою з генотипом MTRR 66 A/A, була більша середня тривалість госпіталізації з приводу COVID-19 ( $17,15 \pm 1,65$  проти  $11,88 \pm 0,97$  днів,  $p=0,008$ ), частота ГХ (67% проти 35%) і СН (67% проти 29%), тобто високий рівень ГЦ асоціювався з більшою тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції та серцево-судинних захворювань.

Щодо мутації гена метіонінсинтетази MTR 2756A/G, то випадків гомозиготного рецесивного генотипу серед обстежених пацієнтів було виявлено лише 3, що не дозволило проводити порівняння показників.

Таким чином, дослідження поліморфізмів генів: метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР 677C>T і 1298A>C), метіонінсинтази-редуктази (MTRR 66A>G) і метіонінсинтази (MTR 2756A>G) дозволило встановити, що сироваткові рівні

гомоцистеїну та фолату не відрізнялись для гена МТГФР у положенні 677 між групами пацієнтів з генотипами 677 C/C ( $n=26$ ) та 677 C/T ( $n=21$ ) ( $p>0,05$ ), тоді як рецесивна гомозиготна мутація 1298 C/C в групі 3 ( $n=9$ ) асоціювалась з підвищеним рівнем гомоцистеїну порівняно з групами 1 і 2, що супроводжувалось вищим ступенем ожиріння, більшою частотою серцево-судинних ускладнень, тривалістю госпіталізації з приводу COVID-19, більшим числом тромбоцитів та рівнем Д-димеру. Крім того, за наявності іншої рецесивної гомозиготної мутації MTRR у положенні 66 G/G (група 3,  $n=15$ ) концентрація гомоцистеїну була підвищена порівняно з особами груп 1 ( $n=17$ ) 66 A/A і 2 ( $n=19$ ) 66A/G. При цьому в групі 3 відзначено більшу тривалість госпіталізації з приводу COVID-19, вищу частоту серцевої недостатності порівняно з групою 1. Загалом отримані дані свідчать, що рецесивні

мутації генів фолатного циклу можуть сприяти розвитку гіпергомоцистеїнемії, тромбофілії, обтяженню перебігу коронавірусної хвороби та серцево-судинних ускладнень.

#### ВИСНОВКИ

1. Розподіл обстежених пацієнтів на групи відповідно до генотипу метилентетрагідрофолатредуктази МТГФР у положенні 677 виявив, що рівні гомотеїну та фолієвої кислоти не відрізнялись у пацієнтів з гомозиготним домінантним генотипом МТГФР 677 С/С та з гетерозиготним генотипом МТГФР 677А/С. Гомозиготна група 677 ТТ включила лише 4 особи, що не дозволило провести порівняння показників.

2. Група пацієнтів, які мали рецесивну гомозиготну мутацію в положенні МТГФР 1298 С/С, одночасно з нормальним генотипом МТГФР 677 С/С, відрізнялась достовірно підвищеним рівнем гомотеїну, за відсутності різниці рівнів фолієвої кислоти між групами. Пацієнти групи 3 порівняно з групами 1 і 2 мали достовірно більший середній ІМТ, більшу тривалість госпіталізації з приводу COVID-19, вищий рівень Д-димеру, число тромбоцитів, частоту гіпертензії (85%) та серцевої недостатності (85%).

3. У носіїв рецесивної гомозиготної мутації метіонінсинтетази-редуктази в положенні МТРР 66 G/G виявлено підвищення концентрації гомотеїну в сироватці крові порівняно з особами з домінантним гомозиготним генотипом МТРР

66 А/А, на фоні незмінного рівня фолієвої кислоти. У цій групі відзначено більшу тривалість госпіталізації з приводу COVID-19), частоту гіпертензії та серцевої недостатності (до 67%) порівняно з групами МТРР 66 А/А та МТРР 66 А/Г.

4. Наявність рецесивних мутацій генів фолатного циклу МТГФР 1298 С/С та МТРР 66 G/G може сприяти порушенню гомеостазу гомотеїну, збільшенню факторів судинного ризику та підвищенню тяжкості перебігу коронавірусної хвороби та кардіоваскулярних ускладнень.

#### Внески авторів:

Шупрович А.А. – написання – початковий проєкт, дослідження, візуалізація;

Зінич О.В. – концептуалізація, ведення, перевірка, написання – рецензування та редагування;

Кушнарьова Н.М. – дослідження, візуалізація, рецензування та редагування;

Комісаренко К.П. – дослідження, візуалізація.

**Фінансування.** Дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України (№ 538, від 01.2022 р.), в рамках НДР: «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді».

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Perla-Kaján J, Jakubowski H. COVID-19 and One-Carbon Metabolism. *Int J MolSci.* 2022 Apr;23(8):4181. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>

2. Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent advances in epigenetics of age-related kidney diseases. *Genes.* 2022;13(5):796. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13050796>

3. Kern B, Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Bizjan B, Tesovnik T, et al. The Role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes (Basel).* 2022 Apr;13(4):705. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13040705>

4. Andreichyn M, Nychyk N, Zavidniuk N, Yosyk Ya, Ishchuk I, Ivakhiv O. [COVID-19: epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention]. *Infektsiini khvoroby.* 2020;2(100):41-55. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11285>

5. Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, et al. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphisms with Mild Cognitive Impairment Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol.* 2021;2021:2962792. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/2962792>

6. Raina JK, Panjaliya RK, Dogra V, Sharma S, Anupriya KP. Association of МТГФР and MS/MTR gene

polymorphisms with congenital heart defects in North Indian population (Jammu and Kashmir): a case-control study encompassing meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Pediatr.* 2022 Apr 25;22(1):223. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03227-z>

7. Ren ZJ, Zhang YP, Ren PW, Yang B, Deng S, Peng ZF, et al. Contribution of MTR A2756G polymorphism and MTRR A66G polymorphism to the risk of idiopathic male infertility. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec;98(51):e18273. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018273>

8. Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolatereductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascul Pharmacol.* 2016 Mar;78:1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.06.009>

9. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase gene prevalence. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(7):e23798. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>

10. Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, Ples H, Stroe AZ, et al. MTHFR Gene Polymorphisms and Cardiovascular Risk Factors, Clinical-Imagistic Features and

Outcome in Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Brain Sci.* 2020;11(1):23.

doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010023>

11. Kovács E, Bereczky Z, Kerényi A, Laczik R, Nagy V, Kovács DÁ, et al. Clinical /Investigation of Hereditary and Acquired Thrombophilic Factors in Patients with Venous and Arterial Thromboembolism. *Int J Gen Med.* 2023 Nov 22;16:5425-37.

doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S412551>

12. Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;143:109859.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109859>

13. Si T, Zhang W, Fu X, Wang Y, Liu D, Wu Q. Reference intervals of homocysteine in apparently healthy Chinese Han ethnic adults. *J Lab Med* 2022;46(2):125-32.

doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2021-0135>

14. Keskin O, Seremet Keskin A, Nilgün Seremet. Association between low serum folic acid and vitamin B12 levels with COVID-19 prognosis. *Progr Nutr [Internet].* 2022 Sep. 27 [cited 2024 Mar 4];24(3):e2022104.

15. Abildgaard A, et al. Reference intervals for plasma vitamin B12 and plasma/serum methylmalonic acid in Danish children, adults and elderly. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2022;525:62-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.12.015>

16. Galukande M, Jombwe J, Fualal J, Baingana R, Gakwaya A. Reference values for serum levels of folic acid and vitamin B12 in a young adult Ugandan population. *Afr Health Sci.* 2011 Jun;11(2):240-3. PMID: 21857855; PMCID: PMC3158514.

17. Golovanova IA, Belikova IV, Lyakhova NO. [Fundamentals of medical statistics. Study guide for graduate students and clinical residents]. Poltava; 2017. 113 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2024;  
затверджена до публікації 30.08.2024

