

©Є. С. Сірчак <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

©Б. В. Безушко <https://orcid.org/0000-0002-0953-8478>

©В. І. Чендей <https://orcid.org/0009-0001-4708-8009>

©Т. В. Чендей <https://orcid.org/0000-0001-6573-7968>

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЯ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

РЕЗЮМЕ. Генетичні варіації в генах, що кодують ферменти фолатного циклу, є однією з головних причин порушення метаболізму гомоцистеїну та схильності до гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

Мета – визначити особливості поліморфізму генів фолатного циклу у хворих з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) та його вплив на ГГЦ у даних пацієнтів.

Матеріал і методи. Обстежено 123 хворих з МАЖХП та інсулінорезистентністю (ІР). Пацієнтів поділено на дві групи залежно від супутніх захворювань. В І групу увійшли хворі з МАЖХП та ураженням серцево-судинної системи (ССС) – $n=63$, а ІІ групу склали 60 пацієнтів із МАЖХП та ураженням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ВВ ШКТ). Проведено визначення рівня вітамінів групи В (В1, В3, В6, В9, В12), метіоніну, гомоцистеїну у сироватці крові, а також оцінено поліморфізм генів фолатного циклу.

Результати. У хворих з МАЖХП встановлено дефіцит вітамінів групи В у сироватці крові на фоні ГГЦ та зменшення рівня метіоніну. В І групі рівень вітаміну В1 знизився в 2,8 раза ($p<0,001$), тоді як у пацієнтів ІІ групи – лише в 2,0 рази ($p<0,01$); показник вітаміну В3 знизився у пацієнтів І групи в 2,5 рази ($p<0,001$), тоді як в обстежених ІІ групи – в 2,2 рази ($p<0,01$). Така ж тенденція виявлена і при оцінці рівнів вітамінів В9 та В12 у обстежених хворих (максимально виражене зменшення у хворих І групи). У переважної більшості обстежених обох груп виявлена значна кількість осіб з низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах MTHFR, MTRR та MTR.

Висновки. У хворих з МАЖХП та ІР при поєднанні із ураженням ССС та ВВ ШКТ встановлено дефіцит вітамінів групи В, зниження рівня метіоніну, що супроводжується збільшенням показника гомоцистеїну у сироватці крові в даних пацієнтів.

У хворих на МАЖХП та ІР при поєднанні із ураженням ССС виявлено генотип низькофункціональних алелів (C/T + T/T) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази (у 77,7 % випадків – $p<0,05$) та генотип (A/C + C/C) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази (у 84,1 % обстежених – $p<0,05$), тоді як у хворих з поєднанням МАЖХП та ураження ВВ ШКТ достовірно частіше визначено генотип низькофункціональних алелів (A/G + G/G) гена MTR-В12-залежної метіонінсинтази (у 81,7 % хворих – $p<0,01$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; інсулінорезистентність; серцево-судинна система; верхні відділи шлунково-кишкового тракту; поліморфізм генів фолатного циклу; гомоцистеїн; вітаміни групи В, метіонін.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є печінковим проявом системного метаболічного синдрому (МС), що включає в себе цілий спектр захворювань печінки, від неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХ), неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У всьому світі визначається збільшення поширеності НАЖХП на 10–35 % [1].

Проведені дослідження виявили ряд факторів, що сприяють розвитку НАЖХП, включаючи інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемію, окиснювальний стрес, ендотоксини кишечника, адипокіни та генетичні аномалії. НАЖХП не тільки пов'язана з несприятливими наслідками для печінки, але й тісно пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та злоякісних новоутворень [2].

Хоча системні фактори, як-от ІР, ініціюють процес накопичення жиру в печінці практично у всіх пацієнтів з МС, далеко не у всіх розвиваються тяжкі форми захворювання, такі як стеатогепатит або фіброз. Це вказує на існування індивідуальної, зокрема генетично детермінованої, схильності [3].

Повногеномні асоціативні дослідження (GWAS) дозволили ідентифікувати низку генетичних варіантів, що стійко асоціюються з ризиком метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАСЖХП). Найбільш значущим та відтворюваним є поліморфізм rs738409 у гені *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing 3), що призводить до заміни ізолейцину на метіонін у позиції 148 (I148M) [4]. Цей варіант асоціюється не лише з підвищеним вмістом жиру в печінці, але й зі значно вищим ризиком розвитку стеатогепатиту, фіброзу та ГЦК. Інші важливі полімор-

фізми включають варіанти в генах *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* та *HSD17B13*. Важливо, що більшість цих добре вивчених генів залучені до процесів внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів: гідролізу тригліцеридів на поверхні ліпідних крапель (*PNPLA3*), секреції ЛПДНЩ (*TM6SF2*), регуляції глюкози та ліпогенезу (*GCKR*). Це свідчить про те, що хоча системні метаболічні порушення є «першим ударом», що призводить до надходження жиру в печінку, саме генетично визначена здатність гепатоцитів адекватно обробляти цей надлишок ліпідів (безпечно зберігати, окиснювати або експортувати) визначає подальший розвиток подій. «Генетично вразлива» печінка менш здатна впоратися з ліпідним навантаженням, що призводить до ліпотоксичності, запалення та фіброзу [3]. Це пояснює значну варіабельність клінічних фенотипів у пацієнтів зі схожими системними метаболічними профілями та створює міцне підґрунтя для дослідження інших метаболічних шляхів, таких як фолатний цикл, які також можуть модулювати цю клітинну відповідь на стрес.

Генетичні варіації в генах, що кодують ферменти фолатного циклу, є однією з головних причин порушення метаболізму гомоцистеїну та схильності до гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Найбільш вивченими та клінічно значущими є поліморфізми в гені *MTHFR*. Ген *MTHFR* розташований на хромосомі 1p36 і кодує ключовий фермент фолатного циклу. Два поширені однонуклеотидні поліморфізми в цьому гені мають доведене функціональне значення. С677Т (А222V) – це найпоширеніший та найбільш вивчений поліморфізм гена *MTHFR*. Він полягає в заміні нуклеотида цитозину (С) на тимін (Т) у позиції 677 екзону 4. Ця заміна призводить до зміни в амінокислотній послідовності білка: аланін у позиції 222 замінюється на валін (А222V) у каталітичному домені ферменту. Наслідком цієї заміни є утворення термолабільного варіанту ферменту *MTHFR* зі значно зниженою активністю. У гетерозиготних носіїв (генотип СТ) активність ферменту знижена приблизно на 35 %, тоді як у гомозиготних носіїв (генотип ТТ) залишкова активність становить лише близько 30–40 % від норми. Носійство генотипу ТТ є найпоширенішою генетичною причиною помірної ГГЦ у всьому світі. Важливо, що біохімічний фенотип цього поліморфізму (тобто ступінь підвищення рівня гомоцистеїну) значною мірою залежить від зовнішніх факторів, насамперед від статусу фолатів в організмі. У людей з достатнім споживанням фолієвої кислоти вплив генотипу ТТ на рівень гомоцистеїну може бути мінімальним, тоді як за умов дефіциту фолатів він проявляється максимально. Це робить поліморфізм С677Т класичним прикладом «умовного» генетичного фак-

тора ризику, клінічна маніфестація якого залежить від взаємодії «ген-середовище» [5, 6].

Другий поширений поліморфізм полягає в заміні аденіну (А) на цитозин (С) у позиції 1298 екзону 7 (А1298С (Е429А)). Це призводить до заміни амінокислоти глутамату на аланін (Е429А) у регуляторному домені ферменту. Цей поліморфізм також призводить до зниження активності *MTHFR*, але цей ефект є менш вираженим, ніж у випадку С677Т. Носійство генотипу АС або СС зазвичай не супроводжується значним підвищенням рівня гомоцистеїну, якщо воно не поєднується з іншими факторами ризику [5, 6].

Особливе клінічне значення має поєднане носійство обох поліморфізмів у гетерозиготному стані (компаунд-гетерозиготність). Особи з генотипом С677Т/А1298С мають зниження активності ферменту *MTHFR*, що є зіставним зі зниженням у гомозигот 677ТТ. Такі індивіди також мають схильність до розвитку ГГЦ, особливо за умов недостатнього забезпечення фолатами [5, 6].

Отже, дослідження поліморфізму генів фолатного циклу у хворих з МАЖХП може розкрити нові аспекти щодо патогенетичних механізмів формування ураження печінки, а також різних коморбідних станів у хворих з метаболічно обтяженим анамнезом.

Мета дослідження – визначити особливості поліморфізму генів фолатного циклу у хворих з МАЖХП та його вплив на ГГЦ у даних пацієнтів.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріал і методи дослідження. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» обстежено 123 хворих з МАЖХП. Обстежені хворі з МАЖХП за період від 2020 р. по 2025 р. проходили обстеження та лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), у КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ЗОР, а також перебували на диспансерному нагляді за місцем проживання у гастроентеролога, сімейного лікаря. У всіх хворих з МАЖХП діагностовано ІР. Пацієнтів з МАЖХП поділено на дві групи залежно від супутніх захворювань. У І групу ввійшли хворі з МАЖХП та уражен-

ням серцево-судинної системи (ССС) (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) – $n=63$, а II групу склали 60 пацієнтів із МАЖХП та ураженням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ВВ ШКТ) (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастрит, дуоденіт).

Серед обстежених хворих з МАЖХП переважали чоловіки (їх було 81 (65,9 %)), середній вік складав $(43,7 \pm 4,3)$ років; жінок було 42 (34,1 %), середній вік їх становив $(44,6 \pm 3,7)$ років. Контрольну групу склали 30 практично здорових добровольців. Серед обстежених контрольної групи чоловіків було 19 (56,7 %), жінок – 11 (43,3 %). Середній вік обстежених чоловіків контрольної групи складав $(43,1 \pm 4,4)$ роки, жінок – $(35,5 \pm 4,7)$ роки.

Усі проведені обстеження здійснено за згодою пацієнтів (від усіх хворих та осіб контрольної групи отримано письмову згоду на проведення запланованих методів діагностики) зі вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності отриманих даних. Методика досліджень відповідала Гельсінській декларації прав людини (1975 р. та її перегляду 1983 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинним вимогам законодавства України.

Критеріями включення в дослідження були: МАЖХП у поєднанні із ІР, ураження ССС у хворих на МАЖХП (I група); ураження ВВ ШКТ у пацієнтів із МАЖХП.

Критеріями виключення були: алкогольна хвороба печінки, хронічний вірусний гепатит В, С, D; автоімунний гепатит; гемохроматоз; хвороба Вільсона – Коновалова; туберкульоз легень (активна форма); функціональні захворювання стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки; стравохід Баррета; оперативні втручання на стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці протягом останніх шести місяців; гострий інфаркт міокарда; інсульт (ішемічний, геморагічний); психіатричні захворювання; системні автоімунні захворювання; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання; вагітність та лактація.

Усі обстежені нами пацієнти з МАЖХП підлягали дослідженню загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу характеризували скарги, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні оцінювали зріст, вагу, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ).

Діагноз МАЖХП (стеатотична хвороба печінки, асоційована із метаболічними розладами) верифіковано відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування даних хворих. Ступінь ураження печінки визнача-

ли за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, комерційного ліцензійного тесту FibroMax, а також за даними еластометрії та стеатометрії печінки.

Проведено молекулярно-генетичний аналіз для визначення поліморфізму генів фолатного циклу (MTHFR C677T та MTHFR A1298C) (молекулярно-генетичний метод Real Time ПЛР, GrCh38 – референсна послідовність ДНК людини).

У всіх обстежених хворих оцінено рівень гомоцистеїну в сироватці крові за допомогою тест системи Cobas 8000 (Roche Diagnostics). Також визначали показники вітамінів групи В: вітамін В1 (тіамін), вітамін В3 (ніацин) і вітамін В6 (піридоксин) діагностували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з використанням тестових наборів (Recipe Complete Kit, Німеччина); вітамін В9 (фолієва кислота) вимірювали за допомогою імунохімічної методики з електрохемілюмінесцентним детектуванням використовуючи тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія), а вітамін В12 (ціанокобаламін) кількісно визначали за допомогою імунохімічного хемілюмінесцентного виявлення, використовуючи тестову платформу Abbott Diagnostics (США). Визначено рівень метіоніну у сироватці крові за методикою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І. Н. Краснова та інші, 2000 р.).

Аналіз і обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати й обговорення. Визначено рівні вітамінів групи В у сироватці крові у хворих з МАЖХП та ІР (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражене зниження рівнів усіх досліджуваних нами вітамінів групи В у сироватці крові хворих з МАЖХП на тлі ІР. Проте, більш значні відмінності встановлено у пацієнтів I групи (МАЖХП у поєднанні із ураженням ССС). У хворих I групи рівень вітаміну В1 знизився в 2,8 рази ($p<0,001$), тоді як у пацієнтів II групи – лише в 2,0 рази ($p<0,01$); показник вітаміну В3 знизився у пацієнтів I групи в 2,5 рази ($p<0,001$), тоді як в обстежених II групи – в 2,2 рази ($p<0,01$); показник вітаміну В6 зменшився у пацієнтів I групи в 7,0 раз ($p<0,001$), тоді як в обстежених II групи – в 6,2 рази ($p<0,001$). Така ж тенденція виявлена і при оцінці рівнів вітамінів В9 та В12 у обстежених хворих (максимально виражене зменшення у хворих I групи – зниження рівня фолієвої кислоти до $(2,1 \pm 0,2)$ нг/мл ($p<0,001$) та ціанокобаламіну – до $(135,7 \pm 2,9)$ пг/мл ($p<0,001$).

Таблиця 1. Рівень вітамінів групи В у сироватці крові в обстежених

Показник	Референтні значення	Обстежені		
		контрольна група (n=30)	I група (n=63)	II група (n=60)
Вітамін В1, нмоль/л	40,0–80,0	66,7±0,9	23,5±0,9**	32,7±0,8*++
Вітамін В3, мкмоль/л	4,7–8,34	7,4±0,5	2,1±0,4**	3,3±0,4*+
Вітамін В6, мкг/мл	14,6–72,8	61,2±1,4	8,7±0,5**	9,8±0,6**+
Вітамін В9, нг/мл	3,0–17,0	11,8±0,7	2,1±0,2**	2,7±0,4**
Вітамін В12, пг/мл	197,0–771,0	644,7±4,3	135,7±2,9**	147,2±2,4**

Примітка. Різниця між показниками у контрольній групі та у групах хворих на МАЖХП та ІР достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; різниця між показниками у хворих на МАЖХП та ІР I та II груп достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Оцінено зміни показників гомоцистеїну та метіоніну у сироватці крові обстежених (табл. 2).

В обох групах хворих з МАЖХП виявлено гіпергомоцистеїнемію на фоні зниженого рівня ме-

тіоніну у сироватці крові. У хворих з МАЖХП на фоні ІР та ураження ССС ГГЦ була максимальна – збільшення його до (32,9±0,5) мкмоль/л ($p < 0,01$) на фоні вираженого дефіциту метіоніну (зменшення його рівня до (14,3±0,7) нмоль/мл).

Таблиця 2. Рівні гомоцистеїну та метіоніну в сироватці крові обстежених

Показник	Обстежені		
	контрольна група (n=30)	I група (n=63)	II група (n=60)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,4±0,8	32,9±0,5**+	25,8±0,3*
Метіонін, нмоль/мл	27,9±0,5	14,3±0,7**	18,3±0,4*+

Примітка. Різниця між показниками контрольної групи та групи хворих на МАЖХП та ІР достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих на МАЖХП та ІР I та II груп достовірна: + – $p < 0,05$.

Отже, в хворих із метаболічно-обтяженим фоном, такими як МАЖХП, ІР визначено дефіцит вітамінів групи В у сироватці крові. Максимально виражені зміни встановлено при поєднанні МАЖХП + ІР + ураження ССС, хоча в пацієнтів II групи (ураження ВВ ШКТ) також визначено суттєвий

дефіцит досліджуваних водорозчинних вітамінів групи В. Ці зміни визначались на фоні ГГЦ у хворих із МАЖХП та ІР.

Проведено генетичний аналіз для оцінки поліморфізмів генів фолатного циклу у хворих на МАЖХП та ІР (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл генотипів генів MTHFR, MTRR та MTR в обстежених хворих із МАЖХП

Локус	Генотип	Обстежені	
		I група (n=63)	II група (n=60)
MTHFR C677T	C/C	14 (22,2)	18 (30,0)*
	C/T	36 (57,1)	35 (58,3)
	T/T	13 (20,7)	7 (11,7)
	C/T + T/T	49 (77,7)*	42 (70,0)
MTHFR A1298C	A/A	10 (15,9)	14 (23,3)*
	A/C	38 (60,3)	36 (60,0)
	C/C	15 (23,8)*	10 (16,7)
	A/C + C/C	53 (84,1)*	46 (76,7)
MTRR A66G	A/A	15 (23,8)	14 (23,3)
	A/G	35 (55,5)	34 (56,7)
	G/G	13 (20,7)	12 (20,0)
	A/G + G/G	48 (76,2)	48 (80,0)
MTR A2756G	A/A	19 (30,2)*	12 (20,0)
	A/G	32 (50,8)	27 (45,0)
	G/G	12 (19,0)	21 (35,0)*
	A/G + G/G	44 (69,8)	49 (81,7)*

Примітка. Різниця між показниками у хворих I та II групи достовірна: * – $p < 0,05$.

У переважної більшості обстежених обох груп виявлено значну кількість осіб із низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах MTHFR, MTRR та MTR. Достовірні відмінності між групами отримано при порівнянні локусів MTHFR та MTR. При цьому у хворих I групи достовірно частіше виявляли генотип низькофункціональних алелів (C/T + T/T) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази та генотип (A/C + C/C) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази ($p < 0,05$). Натомість, у хворих II

групи достовірно частіше виявляли генотип низькофункціональних алелів (A/G + G/G) гена MTR-B12-залежної метіонінсинтази ($p < 0,05$). Генотип низькофункціонального алеля (A/G + G/G) гена MTRR-метіонінсинтазаредуктази майже з однаковою частотою встановлено у пацієнтів обох груп.

Проведено кореляційний аналіз між низькофункціональними алелями генів MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G та рівнями вітаміну B9, гомоцистеїну та метіоніну у хворих з МАЖХП та ІР (табл. 4).

Таблиця 4. Зіставлення показників вітаміну B9, гомоцистеїну та метіоніну із локусами генів поліморфізму фолатного циклу у хворих на МАЖХП

Локус / генотип	Показники					
	вітамін B9		гомоцистеїн		метіонін	
	Обстежені хворі з МАЖХП					
	I група (n=63)	II група (n=60)	I група (n=63)	II група (n=60)	I група (n=63)	II група (n=60)
MTHFR C677T (C/T + T/T)	r= 0,80; p<0,01	r= 0,72; p<0,05	r= 0,86; p<0,01	r= 0,74; p<0,05	r= 0,82; p<0,01	r= 0,76; p<0,01
MTHFR A1298C (A/C + C/C)	r= 0,90; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r= 0,94; p<0,01	r= 0,80; p<0,01	r= 0,88; p<0,01	r= 0,86; p<0,01
MTRR A66G (A/G + G/G)	r= 0,80; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r= 0,74; p<0,05	r= 0,86; p<0,01	r= 0,84; p<0,01
MTR A2756G (A/G + G/G)	r= 0,68; p<0,05	r= 0,70; p<0,05	r= 0,70; p<0,05	r= 0,78; p<0,01	r= 0,70; p<0,05	r= 0,80; p<0,01

Встановлено пряму кореляцію між порушенням поліморфізму генів фолатного циклу та рівнем фолієвої кислоти, ГГЦ та показником метіоніну в сироватці крові. При цьому, у хворих I групи із МАЖХП та ураженням ССС сильна кореляція виявлена між генотипом низькофункціональних алелів (C/T + T/T) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази та генотипом (A/C + C/C) гена MTHFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази. У хворих II групи (із ураженням ВВ ШКТ у пацієнтів із МАЖХП та ІР) сильний кореляційний зв'язок виявлено між генотипом низькофункціональних алелів (A/G + G/G) гена MTR-B12-залежної метіонінсинтази та фолієвою кислотою, гомоцистеїном і метіоніном. Отже, зміни рівнів вітамінів групи В, гомоцистеїну прямо залежать від генетичних факторів у хворих з МАЖХП та ІР.

Обговорення. Фолієва кислота (третицил-глутамінова кислота) – це водорозчинний вітамін групи В, який повністю засвоюється з їжею. Вона відіграє важливу роль у клітинному вуглецевому обміні і міститься переважно в кишечнику тварин та темно-зелених рослинах. Деяка кількість вітаміну B9 також виробляється кишковою флорою людини. Коли фолієва кислота, що надходить з їжею, потрапляє в тонку кишку, вона повинна бути гідролізована жовчю та гамма-глутамілкарбоксіпептидазою до сфеноїлмоноглутамату та ди-глутамінової кислоти. Місце засвоєння знаходиться переважно в проксимальній частині jejunum.

Далі вітамін B9 засвоюється епітеліальними клітинами кишечника. Різні біохімічні процеси (синтез тимінових нуклеотидів і пуринів, цикл метіоніну, вироблення S-аденозилметіонінсинтетази, трансметилування) є необхідними для синтезу ДНК і РНК та епігенетичної регуляції [7].

На сьогоднішній день не існує ліків, спеціально затверджених для лікування НАЖХП. Багато ліків розглядаються як потенційні засоби для лікування НАЖХП/НАСГ, а саме – піоглітазон, метформін, урсодезоксихолева кислота, омега-3 жирні кислоти, статини, ліраглутид і пентоксифілін. Нові цілі для розробки ліків, такі як агоністи рецептора тиреоїдного гормону β (THR- β), агоністи Rap-PPAR, агоністи рецептора фарнезоїду X (FXR), інгібітори стеароїл-КоА-десатурази-1 (SCD1) та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) продемонстрували певну ефективність у лікуванні НАЖХП, НАСГ та фіброзу, однак безпека, економічна ефективність та клінічна користь цих препаратів все ще потребують подальших досліджень [8].

З огляду на низьку вартість та підтверджену безпеку, натуральні продукти все частіше досліджуються як потенційні варіанти лікування при НАЖХП. Такими є вітаміни А, D, С, Е та деякі речовини, наприклад, спіруліна, часник, епігалокатехін-3-галат (EGCG), берберин та інші. Вітаміни групи В, включаючи фолієву кислоту (вітамін B9), також відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП. Численні клінічні дослідження про-

демонстрували, що пацієнти з МАЖХП та ІР часто мають аномальні рівні вітаміну В9 [9–12]. У клінічних дослідженнях доведено, що прийом добавок, що містять фолієву кислоту, знижують вираженість ІР та МАЖХП, відповідно, існує потенційний зв'язок між вітаміном В9 та розвитком і прогресуванням МАЖХП. Проведене в США проспективне когортне дослідження виявило, що вище споживання фолієвої кислоти, вітаміну В6 і вітаміну В12, а також їх концентрація в сироватці крові, були обернено пропорційні розвитку МС серед молоді афроамериканської та білої рас [13, 14].

Дослідження генетичних особливостей поліморфізму гену фолатного циклу при МАЖХП може прогнозувати ймовірність формування дефіциту вітамінів групи В та ГГЦ, що вимагає корекції. Препарати, що містять вітаміни групи В, особливо фолієву кислоту, можуть розглядатись як перспективні препарати для профілактики ГГЦ та прогресування уражень інших органів і систем при МАЖХП та ІР.

Висновки. 1. У хворих з МАЖХП та ІР при поєднанні із ураженням ССС та ВВ ШКТ встановлено дефіцит вітамінів групи В, зниження рівня метіоніну, що супроводжується збільшенням показника гомоцистеїну у сироватці крові в даних пацієнтів.

2. У хворих на МАЖХП та ІР при поєднанні із ураженням ССС виявлено генотип низькофункціо-

нальних алелів (С/Т + Т/Т) гена МТНFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази (у 77,7 % випадків – $p < 0,05$) та генотип (А/С + С/С) гена МТНFR-5,10 метилентетрагідрофолатредуктази (у 84,1 % обстежених – $p < 0,05$), тоді як у хворих при поєднанні МАЖХП та ураження ВВ ШКТ достовірно частіше визначено генотип низькофункціональних алелів (А/Г + Г/Г) гена МТR-В12-залежної метіонінсинтази (у 81,7 % хворих – $p < 0,01$).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення особливостей поліморфізму генів фолатного циклу при МАЖХП та ІР для проведення профілактики ГГЦ та запобігання ураженню ССС та ураженню ВВ ШКТ.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Є. С. Сірчак – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Б. В. Безушко – відбір тематичних пацієнтів, аналіз отриманого матеріалу, написання рукопису;

В. І. Чендей – відбір тематичних пацієнтів, обробка матеріалів;

Т. В. Чендей – статистичний аналіз отриманих даних.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / Friedman S. L. et al. *Nat Med*. 2018. Vol. 24 (7). P. 908–922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.
2. Wang X. J., Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2018. Vol. 169 (9). ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/AITC201811060.
3. Pei Y., Goh G. B. Genetic Risk Factors for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Gut Liver*. 2025. Vol. 19 (1). P. 8–18. DOI: 10.5009/gnl240407.
4. Sulaiman S. A., Dorairaj V., Adrus M. N. H. Genetic Polymorphisms and Diversity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Mini Review. *Biomedicines*. 2022. Vol. 11 (1). P. 106. DOI: 10.3390/biomedicines11010106.
5. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / Szaci A. et al. *Cell Biochem Funct*. 2008. Vol. 26 (3). P. 291–296. DOI: 10.1002/cbf.1424.
6. Oliveira K. C. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene and their relation to homocysteine levels in Turner syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012. Vol. 16 (5). P. 396–400. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0222.
7. The relationship between folic acid and nonalcoholic fatty liver disease / Xu B. et al. *Clin Transl Disc*. 2024. Vol. 4. e274. <https://doi.org/10.1002/ctd2.274>.
8. Insights into the molecular targets and emerging pharmacotherapeutic interventions for nonalcoholic fatty liver disease / Negi C. K. et al. *Metabolism*. 2022. Vol. 126. P. 154925. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154925.
9. It Is High Time Physicians Thought of Natural Products for Alleviating NAFLD. Is There Sufficient Evidence to Use Them? / Tarantino G. et al. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (24). P. 13424. DOI: 10.3390/ijms222413424.
10. Associations of Serum Folate and Holotranscobalamin with Cardiometabolic Risk Factors in Rural and Urban Cameroon / Mba C. M. et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 14 (1). P. 178. DOI: 10.3390/nu14010178.
11. The association between serum folate and ultrasound – defined hepatic steatosis / Chen X. et al. *Ann Med*. 2023. Vol. 55 (1). P. 456–462. DOI: 10.1080/07853890.2023.2168042.
12. Homocysteine, folate, and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review with meta-analysis and Mendelian randomization investigation / Yuan S. et al. *Am J Clin Nutr*. 2022. Vol. 116 (6). P. 1595–1609. DOI: 10.1093/ajcn/nqac285.
13. The Effects of Folate Supplementation on Diabetes Biomarkers Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials / Akbari M. et al. *Horm Metab Res.* 2018. Vol. 50 (2). P. 93–105. DOI: 10.1055/s-0043-125148.

14. Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Status in

Association With Metabolic Syndrome Incidence / Zhu J. et al. *JAMA Netw Open.* 2023. Vol. 6 (1). P. e2250621. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50621.

REFERENCES

1. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):908-922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967350; PMCID: PMC6553468.

2. Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med.* 2018 Nov 6; 169 (9):ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/AITC201811060. PMID: 30398639.

3. Pei Y, Goh GB. Genetic Risk Factors for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Gut Liver.* 2025 Jan 15;19(1):8-18. DOI: 10.5009/gnl240407. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39774124; PMCID: PMC11736312.

4. Sulaiman SA, Dorairaj V, Adrus MNH. Genetic Polymorphisms and Diversity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Mini Review. *Biomedicines.* 2022 Dec 30;11(1):106. DOI: 10.3390/biomedicines11010106. PMID: 36672614; PMCID: PMC9855725.

5. Sazci A, Ergul E, Aygun C, Akpinar G, Senturk O, Hulagu S. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Cell Biochem Funct.* 2008 Apr;26(3):291-296. DOI: 10.1002/cbf.1424. PMID: 17563923.

6. Oliveira KC, Verreschi IT, Sugawara EK, et al. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene and their relation to homocysteine levels in Turner syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012 May;16(5):396-400. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0222. Epub 2012 Jan 27. PMID: 22283972; PMCID: PMC3354587

7. Xu B, Yang X, Zhu X, et al. The relationship between folic acid and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Disc.* 2024;4:e274. <https://doi.org/10.1002/ctd2.274>.

8. Negi CK, Babica P, Bajard L, Bienertova-Vasku J, Tarantino G. Insights into the molecular targets and emerging pharmacotherapeutic interventions for nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2022 Jan;126:

154925. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154925. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740573.

9. Tarantino G, Balsano C, Santini SJ, et al. It Is High Time Physicians Thought of Natural Products for Alleviating NAFLD. Is There Sufficient Evidence to Use Them? *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 14;22(24):13424. DOI: 10.3390/ijms222413424. PMID: 34948230; PMCID: PMC8706322.

10. Mba CM, Koulman A, Forouhi NG, et al. Associations of Serum Folate and Holotranscobalamin with Cardiometabolic Risk Factors in Rural and Urban Cameroon. *Nutrients.* 2021 Dec 30;14(1):178. DOI: 10.3390/nu14010178. PMID: 35011051; PMCID: PMC8747568.

11. Chen X, Lu J, Xu Q, Chen B, Shen L. The association between serum folate and ultrasound - defined hepatic steatosis. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):456-462. DOI: 10.1080/07853890.2023.2168042. PMID: 36647694; PMCID: PMC10013445.

12. Yuan S, Chen J, Dan L, et al. Homocysteine, folate, and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review with meta-analysis and Mendelian randomization investigation. *Am J Clin Nutr.* 2022 Dec 19;116(6):1595-1609. DOI: 10.1093/ajcn/nqac285. PMID: 36205540.

13. Akbari M, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. The Effects of Folate Supplementation on Diabetes Biomarkers Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2018 Feb; 50 (2):93-105. DOI: 10.1055/s-0043-125148. Epub 2018 Jan 17. Erratum in: *Horm Metab Res.* 2018 Feb; 50 (2): e8. DOI: 10.1055/a-1270-8166. PMID: 29342488.

14. Zhu J, Chen C, Lu L, et al. Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Status in Association With Metabolic Syndrome Incidence. *JAMA Netw Open.* 2023 Jan 3;6(1):e2250621. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50621. PMID: 36630134; PMCID: PMC9856626.

Ye. S. Sirchak, B. V. Bezushko, V. I. Chendey, T. V. Chendey

SHEI "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE GENES AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

SUMMARY. Genetic variations in genes encoding folate cycle enzymes are one of the main causes of homocysteine metabolism disorders and susceptibility to hyperhomocysteinemia (HHC).

The aim – to determine the characteristics of folate cycle gene polymorphism in patients with metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) and its effect on HHC in these patients.

Material and Methods. 123 patients with MAFLD and insulin resistance (IR) were examined. Patients were divided into two groups depending on concomitant diseases. Group I included patients with MAFLD and cardiovascular system (CVS) damage (n=63), and group II consisted of 60 patients with MAFLD and upper gastrointestinal tract (UGIT) damage. The levels of B vitamins (B1, B3, B6, B9, B12), methionine, and homocysteine in blood serum were determined, and the polymorphism of folate cycle genes was assessed.

Results. Patients with MAFLD were found to have a deficiency of B vitamins in their blood serum against a background of HHC and a decrease in methionine levels. In group I, vitamin B1 levels decreased 2.8 times ($p<0.001$), while in group II patients, they decreased only 2.0 times ($p<0.01$); vitamin B3 levels decreased 2.5 times in patients in group I ($p<0.001$), while in patients in group II, they decreased 2.2 times ($p<0.01$). The same trend was found when assessing the levels of vitamins B9 and B12 in the examined patients (the most pronounced decrease was in patients from group I). In the vast majority of patients in both groups, a significant number of individuals were found to have low-functioning alleles in one, several, or all of the MTHFR, MTRR, and MTR genes.

Conclusions. In patients with MAFLD and IR combined with damage to the cardiovascular system and gastrointestinal tract, a deficiency of B vitamins and a decrease in methionine levels were found, accompanied by an increase in homocysteine levels in the blood serum of these patients.

In patients with MAFLD and IR combined with damage to the cardiovascular system, a genotype of low-functioning alleles (C/T + T/T) of the MTHFR-5,10 methylene tetrahydrofolate reductase gene (in 77.7% of cases – $p<0.05$) and a genotype (A/C + C/C) of the MTHFR-5,10 methylene tetrahydrofolate reductase gene (in 84.1% of those examined – $p<0.05$) were observed, while in patients with a combination of MAFLD and gastrointestinal tract damage, the genotype of low-functioning alleles (A/G + G/G) of the MTR-B12-dependent methionine synthase gene was significantly more frequently determined (in 81.7% of patients – $p<0.01$).

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease/metabolically associated fatty liver disease; insulin resistance; cardiovascular system; upper gastrointestinal tract; folate cycle gene polymorphism; homocysteine; B vitamins, methionine.

Отримано 07.10.2025

Електронна адреса для листування: sirchakliza777@gmail.com