



А.А. Шупрович^{1*}, О.В. Зінич¹, Н.М. Кушнарєва¹, **О.М. Трофименко**¹, К.П. Комісаренко²

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ФЕРМЕНТУ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ЗІ СТУПЕНЕМ КОГНІТИВНИХ ТА АФЕКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

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

вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна

Медичний центр "Адоніс-Лаб", медичний центр "Топ клінік Деніс"²

Київ, 04114, Україна

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

Yushhorodska, 69, Kyiv, 04114, Ukraine

*e-mail: angelaanat7070@gmail.com

Medical center "Adonis-Lab", medical center "Top Clinic Denys"²

Kyiv, 04114, Ukraine

e-mail: e.kochergan@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 4. С. 58-65**Cited:** Medicni perspektivi. 2023;28(4):58-65

Ключові слова: метилентетрагідрофолатредуктаза, поліморфізм, гомоцистеїн, фолієва кислота, нейрокогнітивні ускладнення, постковідний період**Key words:** methylenetetrahydrofolate reductase, polymorphism, homocysteine, folic acid, neurocognitive complications, post-covid period

Реферат. Дослідження асоціації поліморфізмів гена ферменту фолатного циклу зі ступенем когнітивних та афективних порушень у пацієнтів у постковідному періоді. Шупрович А.А., Зінич О.В., Кушнарєва Н.М., **Трофименко О.М.**, Комісаренко К.П. Останнім часом набули поширення молекулярно-генетичні дослідження, які продемонстрували значення процесів метилювання ДНК та гістонів в епігенетичній регуляції експресії генів. Метою цього дослідження було виявлення асоціації поліморфізмів гена ферменту фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) зі ступенем когнітивних та афективних порушень та рівнем гомоцистеїну і фолієвої кислоти в сироватці крові в 41 пацієнта в постковідному періоді. Визначали гематологічні та лабораторні показники, концентрацію в сироватці крові С-реактивного білка, Д-димеру, гомоцистеїну та фолієвої кислоти. Поліморфізми МТГФР для мутацій С677Т та А1298С визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Згідно з варіантом генотипу МТГФР С677Т, обстежених пацієнтів розподілили на 3 групи: 1) 21 особа (ч/ж 10/11) з гомозиготним генотипом СС; 2) 17 осіб (ч/ж 12/5) з гетерозиготним генотипом СТ; 3) 3 особи з рецесивним гомозиготним генотипом ТТ (усі чоловіки). Через 6 місяців після закінчення гострої фази коронавірусної хвороби проводили анкетування пацієнтів з використанням опитувальників для оцінки психоемоційного стану: когнітивної функції, тривоги й депресії. Не виявлено достовірної різниці середніх оцінок когнітивної функції, тривоги й депресії між пацієнтами 1-ї та 2-ї групи. Особи 1-ї групи С677С, які мали додаткову рецесивну гомозиготну мутацію С1298С (група 1а, n=6), відрізнялись підвищеним рівнем гомоцистеїну, який проявляв високу негативну кореляцію з фолатом (r= -0,95). Малочисельна група осіб з рецесивним гомозиготним генотипом МТГФР Т677Т (група 3, усі чоловіки) відрізнялась старшим віком, наявністю серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (2 випадки з 3-ох), тяжкими проявами COVID-19, що примушує звернути увагу на потенційно підвищений ризик ускладнень у таких пацієнтів та потребує подальшого дослідження. Зафіксовано кореляційні взаємозв'язки між оцінками когнітивної функції, тривоги, депресії та рівнями гомоцистеїну і фолату в сироватці крові пацієнтів з різними генотипами МТГФР С677Т. Отже, застосування молекулярно-генетичного підходу дозволило звернути увагу на можливу схильність до гіпергомоцистеїнемії на тлі дефіциту фолієвої кислоти в осіб з різними комбінаціями алелів гена МТГФР С677Т та А1298С.

Abstract. Study of the association of polymorphisms of the folate cycle enzyme gene with the degree of cognitive and affective disorders in patients in the post-covid period. Shuprovych A.A., Zynych O.V., Kushnareva N.M., **Trofymenko O.M.**, Komisarenko K.P. Recently, molecular genetic studies have become widespread, and demonstrated the importance of DNA and histone methylation processes in the epigenetic regulation of gene expression. The aim of this study was to detect the association of polymorphisms of the folate cycle enzyme gene methylenetetrahydrofolate reductase

(MTHGFR) with the degree of cognitive and affective disorders and the serum level of homocysteine and folic acid in 41 post-covid patients. Hematological and laboratory indices, serum concentration of C-reactive protein, D-dimer, homocysteine and folic acid were determined. MTHGFR polymorphisms for C677T and A1298C mutations were determined by polymerase chain reaction in real time. According to the MTHGFR C677T genotype variant, the examined patients were divided into 3 groups: 1) 21 persons (male/female 10/11) with homozygous CC genotype; 2) 17 ones (male/female 12/5) with heterozygous CT genotype; 3) 3 persons with a recessive homozygous TT genotype (all men). Six months after the end of the acute phase of the coronavirus disease, patients were surveyed using questionnaires to assess the psycho-emotional state: cognitive function, anxiety and depression. No significant difference was found in the average scores of cognitive function, anxiety and depression in patients of group 1 and 2. Individuals of the group 1 C677C, who had an additional recessive homozygous C1298C mutation (group 1a, n=6), were characterized by an elevated level of homocysteine, which showed a high negative correlation with serum folate ($r = -0.95$). A small group of individuals with the recessive homozygous T677T genotype (group 3, all men) was distinguished by an older age, the presence of cardiovascular diseases, type 2 diabetes (2 cases out of 3), more severe manifestations of COVID-19, which forces us to pay attention to potentially increased risk of complications in such patients and requires further investigation. Correlation relationships between assessments of cognitive function, anxiety, depression and serum levels of homocysteine and folate in patients with different genotypes of MTHGFR C677T were recorded. Therefore, the use of a molecular genetic approach made it possible to pay attention to the possible predisposition to hyperhomocysteinemia in individuals who have a folic acid deficiency, and different combination of alleles of the MTHGFR gene C677T and A1298C.

Молекулярно-генетичні дослідження останніх десятиліть показали, що процеси метилювання ДНК і гістонів є необхідним етапом нормальної регуляції генів. Ці процеси змінюють транскрипцію генів на епігенетичному рівні шляхом модифікації зв'язування факторів транскрипції або метильних груп, таким чином регулюючи експресію генів [1, 2, 3].

Реакції метилювання залежні від джерел метилу, що утворюються в процесі функціонування фолатного циклу [4], ключовим ферментом якого є метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР). Поширена мутація гена МТГФР C677T сприяє підвищенню рівня гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі, особливо за умов дефіциту фолієвої кислоти (ФК) [5, 6, 7, 8]. Ресесивні мутації гена МТГФР T677T знижують активність ферментів фолатного циклу, на відміну від гомозиготного генотипу C677C дикого типу [8, 9].

Одним з наслідків захворювання на COVID-19 є порушення функції нервової системи, зокрема когнітивні та психоемоційні розлади, які пов'язують з тромбоемболічними явищами через дефект обміну ГЦ. Довготривалі симптоми після COVID-19 включають втому, головний біль, когнітивне притуплення, психічні розлади, депресію та тривожність [5, 10, 11, 12, 13].

Той факт, що після закінчення гострої фази COVID-19 у пацієнтів часто спостерігаються неврологічні порушення та психоемоційні відхилення, визначає актуальність опрацювання методів діагностики ознак, пов'язаних з розвитком таких порушень на різних рівнях [5, 12, 13, 14]. Використання молекулярно-генетичних підходів допоможе встановити значення поліморфізмів гена ключового ферменту фолатного циклу МТГФР як біомаркера для стратифікації груп ризику психоневрологічних наслідків

COVID-19 і може враховуватися при призначенні профілактичного лікування, вітамінів та харчових добавок [15, 16, 17, 18].

Мета роботи – визначення асоціації поліморфізмів гена ферменту фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази для мутацій C677T та A1298C зі ступенем когнітивних та афективних порушень та рівнем гомоцистеїну і фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Це дослідження проведено з дотриманням основних положень про права людини та біомедицину Конвенції Ради Європи, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження дозволено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

До дослідження включено 41 пацієнта, які перенесли COVID-19 у середній та тяжкій формі, що потребувало стаціонарного лікування (проводилось на базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України», м. Київ), з них 16 жінок і 25 чоловіків, медіана віку $52,0 \pm 15,2$ року ($M \pm \sigma$).

Діагноз COVID-19 підтверджено тестуванням методом полімеразної ланцюгової реакції (вірус ідентифіковано) згідно з Протоколом МОЗ України (наказ від 17.09.2020 № 2116). Критерієм включення в дослідження було гостре захворювання на коронавірусну інфекцію терміном не більше ніж 7 днів, вік старше 18 років та підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерієм виключення були наявність діагностованої депресії чи іншого психічного захворювання в будь-якій період до включення пацієнта в дослідження; прийом антидепресантів чи інших препаратів, що впливають на рівень серотоніну, наявність

злякисного утворення в анамнезі, більше ніж 5 років до початку дослідження.

Тривалість госпіталізації становила $14,59 \pm 6,86$ дня. 7 осіб страждали на цукровий діабет 2 типу, 23 особи – на гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня, серцева недостатність 1-2 ступеня зафіксована у 21 пацієнта. Двобічна пневмонія діагностована в більшості пацієнтів (36 випадків), у решти одnobічна пневмонія. Легенева недостатність 0/1/2/3 ступеня виявлена відповідно у 24/7/5/3 пацієнтів. Оксигенотерапію отримували 20 осіб. Сатурація кисню після лікування становила $92,71 \pm 0,63\%$. Гормональну терапію кортикостероїдами (дексаметазон) призначали 15 хворим.

Виконували загальні гематологічні та лабораторні аналізи. У сертифікованих лабораторіях м. Києва в сироватці крові пацієнтів визначали рівні С-реактивного білка, Д-димеру (маркер тромбоутворення та фібринолізу), концентрацію гомоцистеїну та фолієвої кислоти (ФК) імуноферментними методами з використанням відповідних наборів реактивів, згідно з інструкцією виробника («DRG Instruments GmbH», Німеччина). За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (GeneProof PCR test) визначали поліморфізми метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР). Для мутації С677Т визначали генотипи: СС – нормальний генотип; СТ – гетерозигота; ТТ – гомозигота. Для мутації МТНFR А1298С визначали генотипи: АА – нормальний генотип; АС – гетерозигота; СС – гомозигота.

Варіанти генотипу (поєднання алелів гена), що впливають на зміну функції ферменту, що ним кодується, інтерпретували таким чином:

- алель нейтральний – нормальна активність ферменту,
- гетерозигота за мутантним алелем – нормальна або знижена активність ферменту,
- гомозигота за рецесивним алелем – значно знижена активність ферменту.

Для вивчення психоемоційного стану пацієнтів використовували анкетування згідно з Госпітальною шкалою тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [19].

Когнітивну функцію визначали із застосуванням тестів для оцінки когнітивних функцій лікарем загальної практики (The General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG) [20].

Результати анкетування оцінювали за відповідною шкалою в балах:

1. Когнітивна функція (9 – добре, 5-8 – незначні порушення; 0-4 – значні порушення).
2. Тривожність (0-7 – норма; 8-10 – субклінічна тривога; 11 і вище – клінічна тривога).

3. Депресія (0-7 – норма; 8-10 – субклінічна депресія; 11 і вище – клінічна депресія).

Усі обстежувані підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого та доповненого варіанта 2000 р. 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). 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 до та після лікування оцінювали з використанням t-критерію Стюдента та вважали достовірною при $p < 0,05$. Кількісні дані представлені як середнє арифметичне значення та стандартна похибка середнього значення ($M \pm m$). Кореляцію між показниками в групах пацієнтів з різними генотипами оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів з гомозиготним домінантним генотипом МТГФР в положенні 677 (СС) (група 1) та з гетерозиготним генотипом (СТ) (група 2) не виявило статистично достовірної різниці між двома групами пацієнтів за жодним з досліджених показників: вік, тривалість госпіталізації, гематологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівень гемоглобіну, гематокрит, швидкість осідання еритроцитів), % сатурації кисню, рівні маркерів тромбоутворення/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 ($p > 0,05$) (результати не представлені).

Ураховуючи численні дані літератури про взаємозв'язки поліморфізмів генів фолатного циклу з когнітивними, афективними та психоневрологічними розладами [20, 21, 22, 23, 24, 25], ми провели порівняльний аналіз показників

когніції, депресії та тривоги в 41 пацієнта в постковідному періоді залежно від генотипу С677Т.

Обстежених пацієнтів було розподілено на групи згідно з визначеним варіантом генотипу МТГФР С677Т, залежно від поєднання алелів гена С/Т (цитозин/тіамін) у положенні 677:

- група 1 з гомозиготним генотипом С677С (нормальний генотип) – 21 пацієнт (ч/ж 10/11), з них 3 особи з ЦД 2 типу;

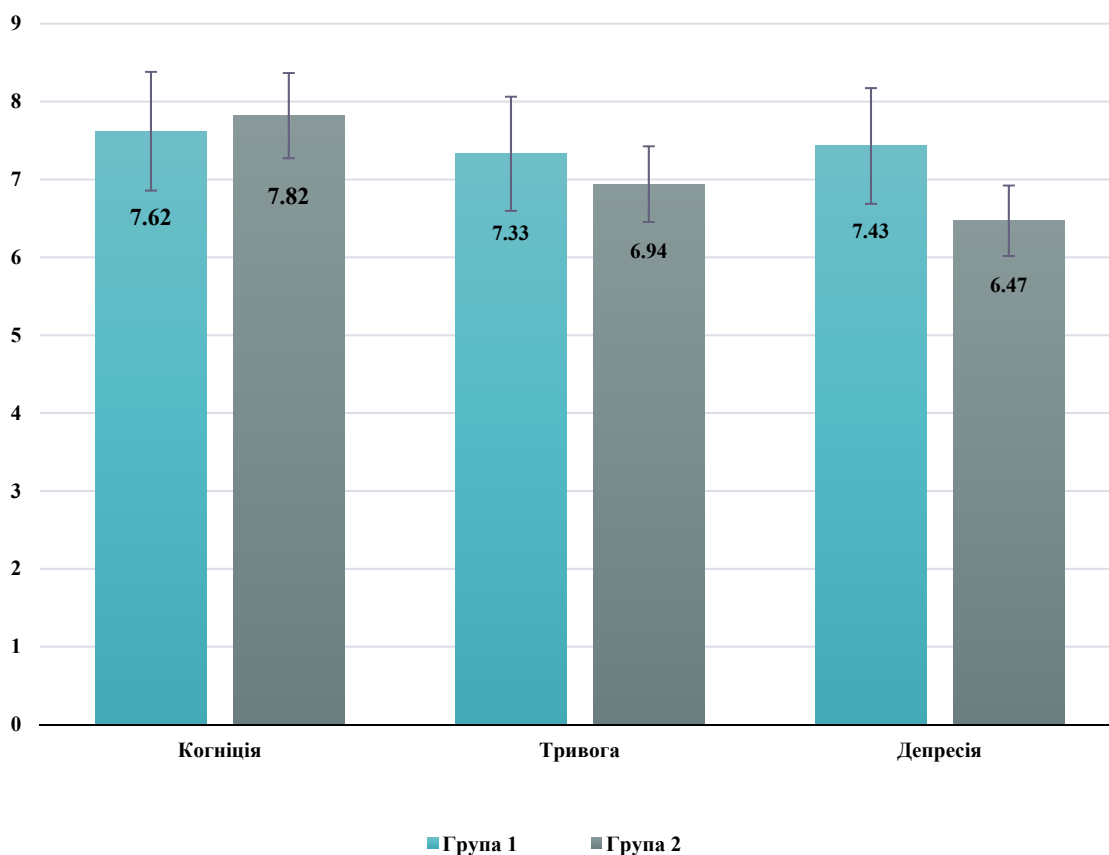
- група 2 з гетерозиготним генотипом С677Т – 17 пацієнтів (ч/ж 12/5), з них 2 особи з ЦД 2 типу;

- група 3 з гомозиготним рецесивним генотипом Т677Т (група високого ризику) – 3 пацієнти, усі чоловіки, з них 2 особи з ЦД 2 типу.

Методом анкетування оцінювали показники когнітивної функції, тривожності та депресії в 1-й групі пацієнтів з гомозиготним домінантним генотипом МТГФР С677С та в 2-й групі з гетерозиготним генотипом С677Т (рис. 1).

Отримані результати не дозволили виявити достовірних відмінностей середніх значень когнітивних і психоемоційних показників між групами 1 і 2 з генотипами С677С та С677Т ($p > 0,05$).

Оцінка тестів (бали)



* – достовірність різниці показників між групами 1 і 2.

Рис. 1. Показники когнітивної функції, тривоги та депресії за даними анкетування (в балах) у групах пацієнтів з домінантним гомозиготним генотипом МТГФР С677С (група 1, n=21) та з гетерозиготним генотипом С677Т (група 2, n=17)

До групи 3 (рецесивні гомозиготи Т677Т) потрапило всього 3 особи, що дозволило провести лише описовий аналіз. Хворі цієї групи на тлі гомозиготного рецесивного генотипу МТГФР Т677Т мали рівні гомоцистеїну в сироватці крові в межах норми, а концентрація фолієвої кислоти була помірно знижена. Два пацієнти з таким

генотипом страждали на цукровий діабет 2 типу, мали гіпертонічну хворобу II ступеня, серцеву недостатність II ступеня; COVID-19 супроводжувався двобічною пневмонією та відносно низькою сатурацією кисню, призначенням дексаметазону. Характерним для двох випадків був дуже високий рівень Д-димеру (897 і 1300 нг/мл), що вказує на

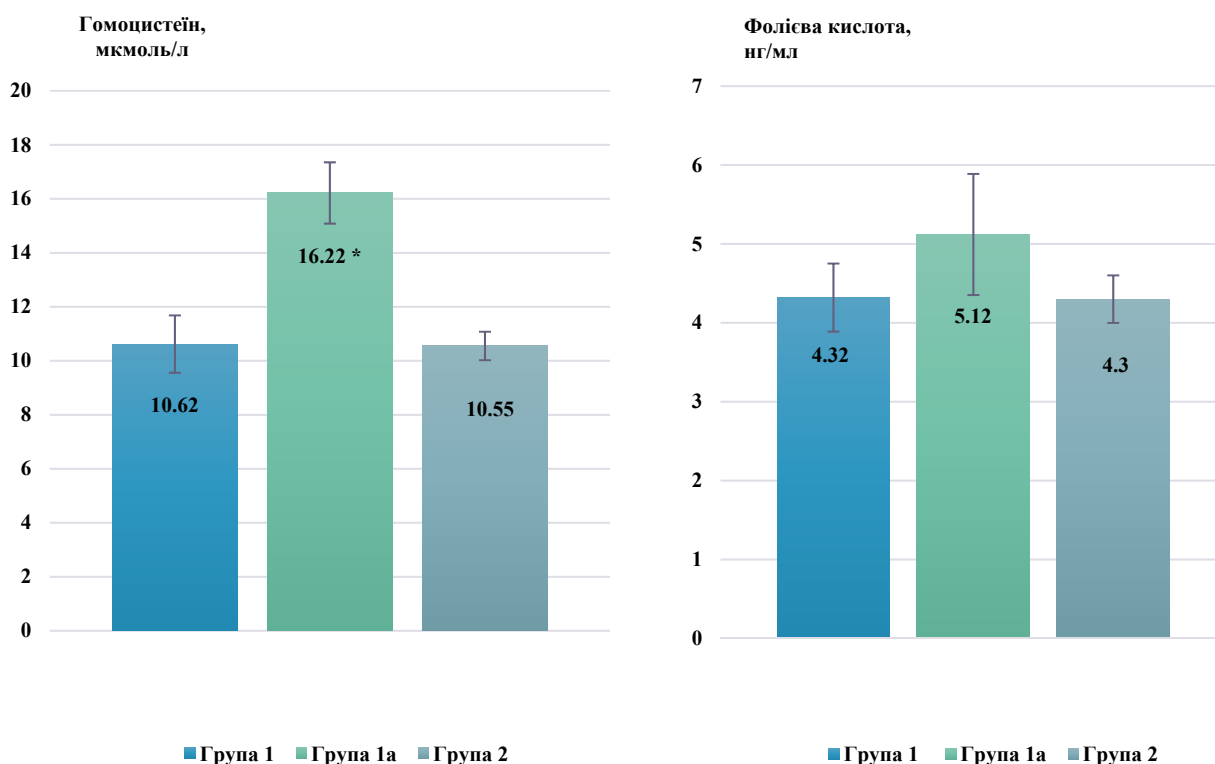
ризик тромбоефілії, а також спостерігався підвищений рівень С-реактивного білка (45 мг/л) – ознака гострого запального процесу; були підвищені показники ШОЕ і тромбоцитів.

З даних літератури відомо, що на функціонування фолатного циклу та прояви психіатричних розладів, крім поліморфізму МТГФР С677Т, чинять вплив також однонуклеотидні поліморфізми в позиції гена А1298С [23, 25]. При цьому обидва поліморфізми корелюють з рівнями гомоцистеїну та фолату в сироватці крові, а оцінка концентрації ГЦ вважається потенційним прогностичним біомаркером як кардіоваскулярного ризику, так і тяжкості COVID-19 [9].

Аналіз поєднань алелей МТГФР С677Т та А1298Т в обстежених групах пацієнтів показав, що в групі 1, гомозиготній за цитозином С677С, було 4 випадки гомозиготності А1298А, 11 випадків з гетерозиготним алелем А1298С та 6 випадків з гомозиготним рецесивним алелем С1298С. У гетерозиготній групі 2 по МТГФР С677Т виявлено однакове число випадків гомозиготності за аденином А1298А (8 осіб) та гетерозиготності А1298С (8 осіб), і жодного випадку гомозиготності за тіаміном Т1298Т.

Було проаналізовано концентрацію ГЦ та ФК в сироватці крові пацієнтів з різними алелями МТГФР у положеннях 677 та 1298. Ми звернули увагу, що серед пацієнтів групи 1 з генотипом С677С були особи, які мали рецесивний гомозиготний генотип С1298С (n=6). У цих пацієнтів був підвищений рівень ГЦ (Ме 21,8 (5,76-26,3) мкмоль/л) порівняно з групою 1 (Ме 10,62 (4,8-17,4) мкмоль/л) та групою 2 (Ме 10,55 (4,61-16,6) мкмоль/л).

Тому ми виділили окрему підгрупу С677С 1а, де середній рівень ГЦ був достовірно вищий за такий у групі 1 (рис. 2). У цій підгрупі спостерігалась дуже висока зворотна кореляція між рівнями ГЦ та фолату (r=-0,95), на відміну від решти груп (r=-0,28; r=-0,09). Це змушує припустити, що наявність рецесивної гомозиготної мутації С1298С, навіть за умов нормального генотипу С677С, негативно впливає на реметилювання гомоцистеїну, що може спричинити гіпергомоцистеїнемію на тлі дефіциту фолієвої кислоти. Середня забезпеченість фолатом у цих групах практично не відрізнялась між собою (p>0,05) (рис. 2).



* – достовірність різниці показників між групами 1 і 1а (p<0,05).

Рис. 2. Рівні гомоцистеїну та фолієвої кислоти в групах пацієнтів з домінантним гомозиготним генотипом МТГФР С677С (група 1 n=15), з комбінацією С677С + рецесивний гомозиготний генотип С1288С (група 1а, n=6) та з гетерозиготним генотипом С677Т (група 2, n=17)

Проведено аналіз кореляційних взаємозв'язків між рівнями ГЦ та фолату і психоемоційними показниками в пацієнтів розглянутих груп.

Показники когнітивної функції мали невисоку кореляцію з рівнями ГЦ і фолієвої кислоти, причому в групі 1 коефіцієнти кореляції були протилежні за знаком щодо таких у групах 1a і 2. У гомозигот С677С (група 1) виявлено негативний зв'язок між тривогою і депресією та

рівнем фолату, тоді як у гетерозиготній групі 2 С677Т ці показники негативно корелювали не з ФК, а з ГЦ (табл.).

Оцінки тривоги й депресії мали високу позитивну кореляцію між собою в групах 1 і 1a (відповідно $r=0,80$ та $r=0,99$), а також негативну кореляцію з когнітивною функцією (у групі 1 – $r=-0,60$ та $r=-0,71$; у групі 2 – $r=-0,63$ та $r=-0,44$), що є зрозумілим.

Кореляційні зв'язки між рівнями ГЦ та фолату й даними тестування щодо ступеня когніції, депресії та тривоги в групах пацієнтів залежно від варіанту генотипу МТГФР С677Т (коефіцієнт кореляції Пірсона r)

| Показники | Гомоцистеїн | | | Фолієва кислота | | |
|-----------------|-------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|
| | гр 1 | гр 1a | гр 2 | гр 1 | гр 1a | гр 2 |
| Фолієва кислота | -0,28 | -0,95 | -0,09 | 1 | 1 | 1 |
| Когніція | -0,31 | 0,33 | 0,38 | 0,29 | -0,32 | -0,15 |
| Тривога | 0,34 | 0,38 | -0,39 | -0,48 | -0,57 | 0,26 |
| Депресія | 0,07 | 0,38 | -0,48 | -0,36 | -0,58 | 0,18 |

Отже, кореляційний аналіз вказує на наявність взаємозв'язків між рівнем продукту фолатного циклу – гомоцистеїну, коферменту фолатного циклу – фолієвої кислоти та когнітивними й психоемоційними показниками, що по-різному проявлялось у двох групах пацієнтів з різними генотипами МТГФР С677Т. Цілком природно, що наявність тривоги та депресії погано впливає на когнітивні здібності, що пояснює досить сильний зворотний зв'язок між цими величинами. Можна припустити, що ця різниця між двома групами може бути пов'язана з різними патофізіологічними механізмами порушення психічних процесів, які різною мірою опосередковані надлишком гомоцистеїну або дефіцитом фолієвої кислоти та вітаміну В12 [26, 27].

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про те, що підвищений рівень гомоцистеїну може чинити негативний вплив на судинну та нервову систему, зокрема в пацієнтів з COVID-19. Повідомляється про наявність асоціації між дефектним метаболізмом ГЦ, пов'язаним з поліморфізмом гена МТГФР, та тяжкістю перебігу й смертністю від COVID-19, зокрема через розвиток тромбоемболічних ускладнень [21]. Припускають, що ці порушення мозкового кровообігу збільшують ризик неврологічних порушень, когнітивних та психоемоційних відхилень у пацієнтів у постковідному періоді. Іншою причиною гіпергомоцистеїнемії може бути дефіцит фолієвої кислоти [8, 9, 22].

У нашому дослідженні, враховуючи невеликий розмір вибірки та різний статевий склад досліджуваних груп пацієнтів, отримані результати щодо зв'язку поліморфізмів МТГФР С677Т і А1298С з неврологічними проявами та когнітивними можливостями мають попередній характер, проте дають привід говорити про доцільність визначення алелей гена МТГФР С677Т та А1298С, у поєднанні з анкетуванням, з метою стратифікації груп підвищеного ризику психоневрологічних ускладнень у постковідному періоді.

ВИСНОВКИ

1. Генотипування пацієнтів у постковідному періоді та розподіл на групи з різними генотипами метилентетрагідрофолатредуктази С677Т (1 – гомозиготна СС, 2 – гетерозиготна СТ, 3 – гомозиготна ТТ) не виявило достовірних відмінностей між цими групами щодо оцінок когнітивної функції, тривоги й депресії, отриманих методом анкетування.

2. У гомозиготній групі С677С виявлено негативний зв'язок між тривогою і депресією та рівнем фолату, тоді як у гетерозиготній групі С677Т ці показники негативно корелювали з рівнем гомоцистеїну, а не фолієвої кислоти. Забезпеченість фолатом у цих групах достовірно не відрізнялась.

3. Виявлено, що особи групи С677Т, які мали рецесивну гомозиготну мутацію С1298С, відрізнялись підвищеним рівнем гомоцистеїну, причому рівні гомоцистеїну і фолієвої кислоти проявляли дуже високу негативну кореляцію між собою ($r=-0,95$).

4. До рецесивної гомозиготної групи T677 T увійшло 3 особи, які мали старший вік, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, низький рівень фолату, високий рівень Д-димеру та С-реактивного білка, високі рівні тромбоцитів та швидкості осідання еритроцитів, що вказує на потенційно більший ризик ускладнень у таких пацієнтів.

У перспективі планується дослідити взаємозв'язки між поліморфізмами МТГФР і клінічними характеристиками на більшій вибірці пацієнтів різної статі та віку, у тому числі окремо в осіб з цукровим діабетом 2 типу та з ожирінням у постковідному періоді. Крім того, будуть досліджені інші поліморфізми генів, що мають відношення до модуляції активності ферментів фолатного циклу, такі як мутації гена метіонінсинтетази MC 2756 та редуктази метіонінсинтетази MCP A66G.

Внески авторів:

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

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

Кушнар'ова Н.М., Трофименко О.М., Комісаренко К.П. – дослідження, візуалізація.

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

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent advances in epigenetics of age-related kidney diseases. *Genes*. 2022;13(796):1-22. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13050796>
- Kern B, Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Bizjan B, 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>
- 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>
- Perla-Kaján J, Jakubowski H. COVID-19 and One-Carbon Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr;23(8):4181. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>
- Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, et al. Association of Methylene tetrahydrofolate 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>
- Raina JK, Panjaliya RK, Dogra V, Sharma S, Anupriya, Kumar P. 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>
- 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.00000000000018273>
- 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 (MTГФР) gene prevalence. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(7):e23798. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>
- 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>
- Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry*. 2021 Jan-Mar;35(1):62-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.10.004>
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Oros MM, Opiiari T V, Nod MM, Mikhalova A. [Analysis of psychoneurological complications and vitamin B12 deficiency caused by COVID-19]. *NeiroNEWS*. 2021;7(128):37-41.
- Perián MT, Macías-García D, Jesús S, Martín-Rodríguez JF, Muñoz-Delgado L, Jimenez-Jaraba MV, et al. Homocysteine levels, genetic background, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):477-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11361-y>
- Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, et al. Association of Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphisms with Mild Cognitive Impairment Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol*. 2021 Sep 18;2021:2962792. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/2962792>
- Gao J, Xiu MH, Liu DY, Wei CW, Zhang X. Interactive effect of МТГФР C677T polymorphism and sex on symptoms and cognitive functions in Chinese patients with chronic schizophrenia. *Aging*. 2020 Jun 4;12(11):10290-9. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103248>

16. Choi EP, Hui BP, Wan EY. Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 25;17(10):3740. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17103740>
17. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
18. You M, Zhou X, Yin W, et al. The Influence of MTHFR Polymorphism on Gray Matter Volume in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*. 2021;15:778123. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.778123>
19. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS. *Acta Psych Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
20. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, et al. The General Practitioner assessment of Cognition, GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Mar;50(3):530-4. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50122.x>
21. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. 2nd ed. Kyiv: Medinform; 2017. 578 p. Russian.
22. Jaraba MV, Buiza-Rueda D, Bonilla-Toribio M, Adarmes-Gómez AD, Gómez-Garre P, Mir P. Homocysteine levels, genetic background, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2023 Jan;270(1):477-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11361-y>
23. Zhang YX, Yang LP, Gai C, Cheng CC, Guo ZY, Sun HM, et al. Association between variants of MTHFR genes and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022 Aug 18;13:976428. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.976428>
24. 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 Dec 27;11(1):23. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010023>
25. Meng X, Zheng JL, Sun ML, Lai HY, Wang BJ, Yao J, et al. Association between MTHFR (677C>T and 1298A>C) polymorphisms and psychiatric disorder: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jul 14;17(7):e0271170. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271170>
26. Lopes MJ. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol Pharmac Sciences*. 2020;11(3):01-05. doi: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>
27. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663-73. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>

Стаття надійшла до редакції
19.05.2023

