

А.А. Яркова  
Р.В. Нестерак

Івано-Франківський  
національний медичний  
університет

**Ключові слова:** фолатний цикл, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит.

## АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ПОЛІМОРФІЗМІВ С677Т І А1298С ГЕНА МТНFR, А66G MTR, MTR А2756 ТА РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

На теперішній час рівень захворюваності у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та серцево-судинними захворюваннями, зокрема артеріальною гіпертензією (АГ), зростає. Крім традиційних факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень (високий артеріальний тиск (АТ), гіперхолестеринемія, надмірна маса тіла, цукровий діабет (ЦД), куріння, незбалансоване харчування), існують додаткові, наприклад, підвищений рівень гомоцистеїну (Гц). Цей процес виникає внаслідок порушення метаболізму фолієвої кислоти. Значення пошуку нових факторів ризику важливе для удосконалення діагностики та персоналізованого лікування комбінованого перебігу РА та АГ. **Мета.** Провести аналіз даних наукових досліджень щодо значення порушення метаболізму фолатів у пацієнтів з наявними поліморфізмами С677Т і А1298С поліморфізмами гена МТНFR, А2756G поліморфізмом гена MTR, А66G поліморфізмом гена MTRR та РА у виникненні серцево-судинних захворювань. **Матеріали і методи.** Проаналізовано науково-методичну літературу в базах даних PubMed, ELSEVIER, Google Scholar за 2014–2023 рр. з відбором найбільш актуальної інформації. Пошук проводився із використанням відповідних ключових слів: фолатний цикл, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, гіпертонічна хвороба, ревматоїдний артрит. **Результати.** У цьому огляді наведені актуальні дані щодо функціонування каскадного механізму фолатного циклу, ролі фолатного обміну, зв'язку С677Т і А1298С поліморфізмів гена МТНFR, А2756G гена MTR, А66G гена MTRR у процесі метилювання. Проаналізовано роль поліморфізмів, асоційованих як фактори ризику при виникненні серцево-судинних ускладнень: генів метилентетрагідрофолатредуктази, метіонінсинтази та метіонінсинтазаредуктази. Показаний механізм впливу фолат-залежних процесів на регуляцію АТ у пацієнтів з РА та кардіоваскулярними захворюваннями. Висвітлено сучасні варіанти їх коригування; рівень вивченості цієї тематики. В обраній тематиці розглянуто проблемні питання та можливості подальших перспектив досліджень. У статті подано аналіз наукових досліджень, що мали на меті вивчити роль порушень метаболізму фолатів у пацієнтів з РА, розглянуто вплив підвищення сумарного серцево-судинного ризику у пацієнтів із РА та АГ з наявними поліморфізмами фолатного циклу. **Висновки.** Поліморфізми С677Т і А1298С гена МТНFR пов'язані з підвищеним сумарним серцево-судинним ризиком у пацієнтів із РА. Натомість результати досліджень про зв'язок поліморфізмів А2756G гена MTR і А66G гена MTRR, залучених у фолатний цикл, з кардіоваскулярними ускладненнями, залишаються суперечливими.

### ВСТУП

Механізм фолатного циклу відіграє провідну роль у функціонуванні процесів первинного клітинного метаболізму. Базові біологічні процеси, такі як участь у синтезі нуклеїнових кислот, пуринів, вітамінів, гомеостаз амінокислот, утворен-

ня еритроцитів та регуляція експресії генів залежать від поліморфізмів ферментів фолатного обміну, включаючи метилентетрагідрофолатредуктазу (МТНFR С677Т, МТНFR А1298С) метіонінсинтаза-редуктазу (MTRR А66G), метіонінсинтазу (MTR А2756G).

Гомоцистеїн є продуктом синтезу двох циклів: фолатного та метіонінового. При зниженні рівня або повній відсутності ферментів, кофакторами яких виступають фолієва кислота та ціанокобаламін, відмічають підвищення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові. Це є тригером виникнення захворювань внутрішніх органів, зокрема серця та судинної системи. Загалом дисбаланс у системі фолатного циклу генерує ускладнення на всіх рівнях обміну речовин.

Доведеним є факт, що пацієнти з ревматоїдним артритом мають високий ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень. У списку ймовірних, але малодосліджених етіологічних факторів, що впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ревматоїдним артритом, є порушений процес катаболізму фолієвої кислоти. Питання порушення фолатного обміну за наявності С677Т і А1298С поліморфізмів гена *MTHFR*, А2756G поліморфізму гена *MTR*, А66G поліморфізму гена *MTRR* у розвитку серцево-судинних захворювань при аутоімунних порушеннях, на сьогодні недостатньо досліджені. Саме тому вивчення шляхів порушення патофізіологічного функціонування цього процесу є важливим для персоналізованої корекції на різних етапах виявлення.

З одного боку, достатня кількість досліджень має переконливі докази щодо механізму дії гомоцистеїну на регуляцію судинного тону та, як наслідок, виникнення підвищеного рівня артеріального тиску. З іншого боку, терапевтичні стратегії, які базуються на корекції гіпергомоцистеїнемії, не завжди підтверджують ефективність такого лікування.

## СТРУКТУРА ТА МЕТАБОЛІЗМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

Обмін фолатів — поступовий складний процес, головний результат якого полягає в синтезуванні із гомоцистеїну метіоніну. Вітаміни групи В (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) та фолієва кислота є головними кофакторами метаболізму гомоцистеїну. Ключовими ферментами фолатного циклу є *MTHFR*, *MTR* та *MTRR*. *MTHFR* відповідає за процес перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату (5,10-МТГФ) до 5-метилтетрагідрофолату (5-МТГФ), що засвоюється організмом та є активною формою фолієвої кислоти. Вітамін В<sub>12</sub> виконує функцію кофактора для ферментів *MTR* та метилмалоніл-КоА-мутази (МСМ). Останній відіграє ключову роль у катаболізмі амінокислот з розгалуженим ланцюгом в мітохондріях. Тобто порушення цього процесу призводить до зменшення вироблення енергії мітохондріями внаслідок неможливості катаболізму білка [15].

Фолати виконують роль каталізаторів основних біохімічних реакцій в організмі, включаючи метаболізм амінокислот, біосинтез нуклеїнових кислот та метильних груп. Сполуки, які метилуються, — нейротрансмітери, фосфатидилсерин, фосфатидилхолін, протеїни, дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) та рибонуклеїнова кислота (РНК). Метилування ДНК пов'язане з метаболізмом гомоцистеїну через генерацію S-аденозилметіоніном (SAM) і S-аденозилгомоцистеїном (SAH). Механізм мети-

лювання відбувається при активації ферменту метилтрансферази та кофактора SAM, що виконують функцію метильних донорів. Перенесення метильної групи до цільової молекули призводить до вивільнення SAH, а потім, відповідно, гомоцистеїну. У зв'язку із накопиченням гомоцистеїну знижується здатність до метилування, що характеризується зменшенням співвідношення SAM/SAH. Через ці сполуки гомоцистеїн опосередковано пов'язаний із багатьма процесами в організмі, включаючи регуляцію експресії генів на різних її рівнях. Гомоцистеїн та SAH при вивільненні можуть сповільнювати процес метилування [21, 38, 41].

Останніми роками вивчення процесів метаболізму фолатного циклу відбувається у форматі характеристики основних процесів, які зазнають змін при порушенні його функціонування. Особлива увага приділяється саме дослідженням щодо генетичного походження поліморфізмів, які викликають гомоцистеїнемію. Перспективним напрямком персоналізованої медицини буде визначення зв'язку генів, що кодують *MTHFR*, зі схильністю до процесу атеросклеротичного ураження судин [18, 63, 65].

Ген *MTHFR* розташований на короткому плечі хромосоми 1 (1р36.3), має 12 екзонів і кодує білок, що містить 656 димерних білків. Існує два варіанти поліморфізму *MTHFR*: С677Т (А222V) та *MTHFR* А1298С (Е429А), що беруть участь у метаболізмі фолієвої кислоти. Аналізуючи результати досліджень, необхідно зауважити, що у загальній популяції 60–70% людей матимуть хоча б один із цих варіантів, 8,5% — будуть носіями гомозигот за основним алелем 677С>Т або 1298А>С, а 2,25% — гетерозиготними [30, 34, 45].

Відомо, що С677Т поліморфізм гена *MTHFR* існує у вигляді трьох генотипів: С/С, С/Т і Т/Т. Останні два сприяють зниженню метаболічної активності фермента та виникненню мутагенного і тератогенного впливу. При С/С-генотипі експресія гена без особливостей, відбувається незначне зниження продукції ферменту і таким чином він має обмежену патогенність. Першими, хто припустив, що Т/Т-генотип за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* може виконувати роль фактора ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, були S.S. Kang та співавтори [25]. Певні дослідження довели зв'язок поліморфізму С677Т гена *MTHFR* з ризиком підвищення АТ на 24–87% і розвитку серцево-судинних захворювань [36, 42].

С677Т поліморфізм гена *MTHFR* (rs1801133) є найпоширенішою причиною гіпергомоцистеїнемії (ГПЦ). При цьому поліморфізмі відбувається процес заміни цитозину на тимін у положенні 677-у та, як результат, зміни амінокислоти аланіну на валін [46]. Привертає увагу той факт, що Т/Т-генотип за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* може призвести до ензимопатії, зокрема гомоцистинурії, у зв'язку із порушенням обміну метіоніну та зниженням активності *MTHFR* [5]. Мутації гена *MTHFR* можуть призвести до зниження активності ключових ферментів фолатного циклу та порушень у метаболізмі фолієвої кислоти. Ці процеси збільшують потребу у фолієвій кислоті для під-

тримки метилювання гомоцистеїну до метіоніну [39]. Метааналізи останніх років підтверджують, що Т/Т-генотип за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* найбільше пов'язаний із підвищенням рівня гомоцистеїну в плазмі крові та зниженням рівня фолієвої кислоти в сироватці крові. Певні дослідження демонструють, що люди з С/Т- і Т/Т-генотипами мають вищі рівні гомоцистеїну і нижчі — фолієвої кислоти в сироватці крові [10, 20].

Розрізняють три генотипи А1298С (Е429А) поліморфізму гена *MTHFR*: А/А (експресія генів не змінюється), А/С і С/С (відбувається зниження функціональної активності ферменту). Заміна основи аденіну (А) на цитозин (С) у 1298-й позиції ДНК гена *MTHFR* визначається як генетичний маркер А1298С [2]. У результаті заміни 1298 А→С ферментативні властивості зменшуються на 35%. Крім того, А1298С поліморфізм гена *MTHFR* в певних дослідженнях не відігравав визначальної ролі в лабораторних та клінічних характеристиках для рівня гомоцистеїну та фолієвої кислоти [50]. Таким чином, питання високого сумарного ризику кардіо-васкулярних захворювань та А1298С поліморфізму гена *MTHFR* залишається дискусійним.

У пацієнтів із А66G (І22М) поліморфізмом гена *MTRR* визначається один із трьох генотипів: А/А (експресія гена без особливостей), А/Г і Г/Г (зниження функціональної активності ферменту). Наявність цих поліморфізмів призводить до підвищення ризику виникнення дефіциту фолієвої кислоти внаслідок порушення метаболізму гомоцистеїну. А2756G (D919G) поліморфізм гена *MTR* існує за трьома генотипами: А/А, А/Г і Г/Г. За А/А-генотипом експресія гена відбувається без особливостей. За А/Г і Г/Г — функціональна активність знижується помірно [27, 55].

### **Значення С677Т і А1298С поліморфізмів гена *MTHFR*, А2756G поліморфізму гена *MTR*, А66G поліморфізму гена *MTRR* фолатного циклу у пацієнтів з РА та АГ**

Наразі активно розглядаються два процеси, враховуючи швидкий розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів з РА та наявністю поліморфізмів фолатного циклу: накопичення гомоцистеїну і порушення процесів метилювання ДНК [51, 61]. Роль асоціації генів *MTHFR*, *MTRR* і *MTR*, що беруть участь у фолатному обміні, у виникненні ГГЦ та пов'язаних з нею ризику кардіоваскулярних ускладнень на сьогодні не є остаточно вивченою [44, 46, 47].

Низка досліджень продемонструвала, що С677Т і А1298С поліморфізми гена *MTHFR*, які кодують фолатний обмін та ферменти метаболізму гомоцистеїну, є тригерами ендотеліальної судинної дисфункції. Підвищений рівень гомоцистеїну пригнічує вивільнення NO (оксиду азоту) стінкою судин, активує процес перекисного окиснення ліпідів та сприяє накопиченню холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у судинній стінці — ці процеси беруть участь у атерогенезі. Підвищений АТ, дисліпідемія та ГГЦ є факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень [55, 64].

Аналізуючи дослідження, які спрямовані на виявлення зв'язку порушення метаболізму етапів механізму функціонування фолатного циклу та С677Т та А1298С поліморфізмів гена *MTHFR* з мультифакторіальними захворюваннями, найвищі показники асоціації відзначаються із серцево-судинними захворюваннями [8]. Встановлено, що гомоцистеїн у високій концентрації може стати причиною пасивного порушення метилювання у процесі реплікації ДНК. Відомо, що у хворих з рівнем гомоцистеїну >15,3 мкмоль/л підвищується його загальний рівень у плазмі крові та накопичення в клітинах організму, що підвищує ризик смерті від усіх серцево-судинних причин до 1,7 раза, від інфаркту міокарда — у 3,4 раза, від інсульту — у 4,3 раза, ніж у хворих з рівнем гомоцистеїну не більше 10,5 мкмоль/л. Мутації в генах *MTHFR* 677 С>Т, *MTR* 1298 А>G, *MTRR* 66 А>G є тригером для зниження інтенсивності каталітичної активності фолатного метаболізму, що передбачає накопичення гомоцистеїну [6].

Дослідження Amrani-Midouh та співавторів (2016) за участю 154 осіб не виявили жодного зв'язку між наявністю С677Т поліморфізму гена *MTHFR* та АГ [3]. Однак під час подальшого дослідження Z. Tang та співавторами (2017) отримано висновок про більшу поширеність Т/Т-генотипу за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* у пацієнтів з АГ і підвищеним рівнем гомоцистеїну в крові на відміну від пацієнтів з нормальним вмістом [52].

В одному з останніх проведених метааналізів L. Fu та співавторів (2019) показано, що підвищена концентрація гомоцистеїну зумовлює ризик виникнення АГ. Було залучено 40 173 особи (14 378 випадків захворювання і 25 795 — контрольна група). Результати свідчать, що наявність С677Т поліморфізму гена *MTHFR* призводить до підвищеного ризику розвитку АГ (для Т проти С: відносний ризик (OR) 1,27; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,17–1,37; для Т/Т проти С/С: OR 1,53; 95% ДІ 1,30–1,79). Отримані дані вказують на прямий кореляційний зв'язок між ГГЦ та підвищеним показником АТ при Т/Т-генотипі за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR*. Крім того, концентрація гомоцистеїну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою була на 0,69 мкмоль/л вищою (95% ДІ 0,50–0,87), ніж у контрольній групі [17].

Мета дослідження Н. Meng та співавторів (2021) — виявити наявність зв'язку між С677Т (rs1801133) і А1298С(rs1801131) поліморфізмами гена *MTHFR* та ризиком розвитку есенціальної АГ. Встановлено, що С677Т та А1298С поліморфізми гена *MTHFR* пов'язані зі зростанням ризику виникнення підвищеного АТ у загальній популяції жителів Південної Азії, осіб кавказького / європейського походження, осіб африканського походження зі Східної та Південно-Східної Азії. Згідно з даними цього дослідження, позитивний зв'язок між С677Т і А1298С поліморфізмами гена *MTHFR* та систольною до підвищення показників АТ не є достатньо надійним. Таким чином, дані SNP (однонуклеотидні поліморфізми), ймовірно, мають етіологічні характеристики, пов'язані із перебігом кардіоваскулярних ускладнень [40]. Однак один із останніх метааналізів S. Liao

та співавторів (2022), у якому визначалась асоціація між С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* та наявністю АГ, виявлено позитивний кореляційний зв'язок. АГ Н-типу є формою первинної гіпертензії, що визначається як комбінація підвищених показників АТ та ГГЦ, асоційована з атеросклерозом і, отже, підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Аналіз включав 14 досліджень із 1443 пацієнтами загалом [29]. Проведене дослідження М. Rooney та співавторів у 2022 р. щодо асоціації С677Т поліморфізму гена *MTHFR* з підвищеним рівнем АТ продемонструвало, що у дорослих АТ значно вищий за наявності цього поліморфізму. Вищі показники АТ за наявності С677Т поліморфізму гена *MTHFR* відмічені у пацієнтів жіночої статі [49].

Незначна кількість досліджень продемонструвала, що С677Т і А1298С поліморфізми гена *MTHFR* не мають значної асоціації з ризиком розвитку та прогресування кардіоваскулярних захворювань. Ця невідповідність може бути пов'язана з різними критеріями відбору, методами вимірювання гомоцистеїну у крові. У різних країнах свої правила харчової поведінки, що так само зумовлює зниження рівня гомоцистеїну та ризику ССЗ та, зокрема, наявність у їжі фолієвої кислоти [19]. Метааналіз А. J. Martí-Carvajal та співавторів (2017) полягав у визначенні гіпотези — чи ефективно зниження рівня гомоцистеїну у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та без них для запобігання прогресуванню ускладнень і зниження загальної смертності. В аналізі опрацьовано 15 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю 71 422 осіб. Однак не було сформовано остаточного визначення щодо ефективності втручань, що знижують рівень гомоцистеїну у формі добавок вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> або В<sub>12</sub>, які вживають окремо або в комбінації, порівняно з плацебо [35].

Повертаючись до механізму впливу на фолатний цикл інтраклітинного накопичення гомоцистеїну, слід зазначити, що ГГЦ призводить до порушення функціонування метаболізму клітин організму, їх генетичного матеріалу та викликає апоптоз. Пряма цитотоксична дія гомоцистеїну активує процеси гемокоагуляції, агрегаційну активність тромбоцитів, підвищує мітотичі процеси клітинних гладком'язових елементів судин, пригнічує метаболічні процеси холестеринового обміну, що, своєю чергою, призводить до накопичення ліпідів всередині клітини, розвитку атеросклеротичних процесів, що в подальшому зумовлює пошкодження ендотелію судинної стінки артерії, накопиченню плазматичних модифікованих ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з проліферацією атерогенних процесів та асоційованими з ними захворюваннями [16, 23, 62].

Однією з причин підвищення АТ у пацієнтів із РА вважається хронічне аутоімунне запалення. Незважаючи на численні дослідження, висновки щодо впливу додаткового призначення фолієвої кислоти на медіатори запалення — С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) — є суперечливими. У більшості пацієнтів із ак-

тивною фазою РА відмічають підвищений рівень цих лабораторних показників. Систематичний огляд і метааналіз РКД, проведені у роботі О. Asbaghi та співавторів (2021), продемонстрував, що прийом препаратів фолієвої кислоти знижує концентрацію СРБ, але не впливає на ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  [4, 53].

Виділяють основні тригерні ефекти підвищеного рівня гомоцистеїну, які є провідними в патогенетичному розвитку кардіоваскулярних ускладнень: прогресування атеротромбозу за рахунок підвищення рівня фактора згортання крові III (тканинного тромбoplastину); зниження активності білка, концентрації гепаринсульфату, тромбомодуліну; активація факторів згортання V (проакцелерин) і XII (фактор Хагемана); розвиток адгезії й агрегації тромбоцитів; інгібування зв'язування тканинного активатора плазміногену (ТАП) з ендотеліоцитами; розвиток дисфункції ендотелію (зниження синтезу NO); апоптоз ендотеліоцитів; прозапальний, прооксидантний ефекти; модифікація ХС ЛПНЩ [7, 22, 24, 26, 28].

Аналізуючи дані численних наукових досліджень, слід зазначити, що у пацієнтів з РА ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень вищий, ніж у пацієнтів без РА. Рекомендації Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) підкреслюють, що РА слід розглядати як стан, що пов'язаний з високим ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень [12]. Міжнародне дослідження, присвячене питанню коморбідності при РА (COMORA), продемонструвало, що АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у цих пацієнтів. Розповсюдженість АГ становила 40,4% (95% ДІ 38,9–41,9). За даними низки авторів, частота випадків наявності АГ у хворих на РА становить 37,3% та є достовірно вищою порівняно з контрольною групою. Однак вивчення корейської популяції при проведенні аналізу даних 1050 пацієнтів з РА з 11 корейських центрів з 3520 пацієнтами з 16 інших країн показало, що рівень серцево-судинної захворюваності є подібним між корейськими та пацієнтами з РА з інших країн [9, 11, 14].

В узагальнювальному огляді López-Mejías та співавторів (2016) щодо ризику виникнення атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із РА дійшли висновку, що наявність А1298С і С677Т поліморфізмів гена *MTHFR* пов'язані з прискоренням процесу атерогенезу [32]. Однак у дослідженні L.K. Wei та співавторів (2015) А1298С поліморфізм не був асоційований із підвищеним ризиком виникнення АГ [60].

Виявлення нових генетичних факторів ризику розвитку АГ у хворих на РА, які можуть допомогти ідентифікувати пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, стало ключовим завданням останніми роками. АГ є основним модифікованим фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень. Досягнення ранньої ремісії при РА — основна мета лікування цих хворих. Дослідження з використанням даних англійського реєстру Norfolk Arthritis Register доводить, що довготривалий період ремісії пов'язаний з вищим показником виживаності [33].

Значна частина дослідників повідомляли, що у пацієнтів з РА частіше відмічають підвищений рівень гомоцистеїну. Одна з головних причин підвищеної концентрації гомоцистеїну — наявність Т/Т-генотипу за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* у пацієнтів з цієї групи, ніж у загальній популяції. За даними авторів, високі рівні гомоцистеїну у хворих на РА відмічають у 20–40% випадків [1, 43].

Т. Tian та співавтори (2017) провели метааналіз із включенням 11 РКД за участю 65 790 пацієнтів із ССЗ і виявили, що захворюваність на інсульт значно знизилася при комбінованому коригуванні гіпотензивної терапії препаратами фолієвої кислоти [54]. Метааналіз Y. Wang та співавторів (2019) із включенням 47 523 учасників із 12 РКД показав, що у пацієнтів із ССЗ та підвищеним АТ, які отримували терапію фолієвою кислотою, значно знизився ризик виникнення інсульту порівняно з пацієнтами, які отримували контрольне лікування [57].

Проведено дослідження, яке зафіксувало, що АГ у пацієнтів із Т/Т-генотипом за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* може частково коригуватися рибофлавіном (вітаміном В<sub>2</sub>, лактофлавіном). Рибофлавін необхідний як кофактор для гена *MTHFR*. Останні дослідження показують, що цільова добавка рибофлавіну може покращити індивідуальне зниження та контроль показників АТ у пацієнтів із С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* [31, 48].

Слід зазначити, що на цей час існують рандомізовані дослідження, проведені за участю пацієнтів з АГ, попередньо перевірені на наявність Т/Т-генотипу за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR*, які свідчать, що цільова добавка рибофлавіну у гомозиготних осіб знижує систолічний АТ. Попередні дослідження показали, що добавки з рибофлавіном знижують АТ у дорослих за наявності цього генетичного фактора ризику [37].

Дані проєкту JINGO 2020 [59] дали змогу висунути гіпотезу, що препарати рибофлавіну можуть знижувати показники АГ. Дослідження включало 6076 пацієнтів віком 18–102 років. У віці 18–70 років Т/Т-генотип за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR* асоціювався з підвищеним ризиком АГ (OR 1,42; 95% ДІ 1,07–1,90;  $p=0,016$ ) після поправки щодо застосування антигіпертензивних препаратів та інших значущих факторів. Учасники були класифіковані за рівнем функціонального статусу та реакції на низькі дози рибофлавіну: нормальний (EGRac  $\leq 1,26$ ), низький (EGRac 1,26–1,40) або дефіцитний (EGRac  $\geq 1,40$ ) рівень рибофлавіну. Низький або дефіцитний статус рибофлавіну (у 30,2 і 30,0% відповідно) підвищував ризик АГ. Зростання ризику (OR 3,00) відмічено для генотипу Т/Т у поєднанні з дефіцитом рибофлавіну (95% ДІ 1,34–6,68;  $p=0,007$ ). Отже, додаткове призначення рибофлавіну може бути розглянуте в якості варіанта медикаментозної терапії на початку підвищення показників та/або покращення контролю АТ у дорослих із Т/Т-генотипом за С677Т поліморфізмом гена *MTHFR*, що становить 10% людей у всьому світі та більше в деяких популяціях [59].

Двобічний зв'язок між імунозапальною активністю та рівнем гомоцистеїну є ключовим моментом патофізіологічного механізму з боку ускладнень при порушенні фолатного обміну. Процес хронічної імунної активації призводить в результаті до регресування обміну вітамінів групи В. Окрім досліджень щодо поширеності поліморфізмів С677Т та А1298С гена *MTHFR*, А2756G гена *MTR* та А66G гена *MTRR* фолатного циклу, існує незначна кількість досліджень, присвячених з'ясуванню особливостей клінічного перебігу, супутньої патології у пацієнтів із РА та розумінню впливу на результати перебігу захворювання. Тому терапевтична стратегія персоніфікованого коригування загальної терапії у пацієнтів з РА є перспективним щодо лікування. Залишається потреба в додаткових дослідженнях, в яких би порівнювали процеси медикаментозного втручання, що знижують рівень гомоцистеїну, у поєднанні з антигіпертензивними препаратами [56, 58].

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз наукових досліджень свідчить, що С677Т та А1298С поліморфізми гена *MTHFR* асоційовані із високим сумарним серцево-судинним ризиком у пацієнтів із РА. Даних щодо асоціації А2756G поліморфізму гена *MTR* та А66G поліморфізму гена *MTRR* фолатного циклу із кардіоваскулярними та аутоімунними порушеннями обмаль і вони суперечливі. Можна зробити висновок, що ця тематика є актуальною у зв'язку з постійними оновленнями даних метааналізів та проспективних досліджень. Підвищений рівень гомоцистеїну у хворих на РА може призводити до розвитку підвищеного АТ. Однак складний взаємозв'язок між вмістом фолатів, вітаміну В<sub>12</sub> або гомоцистеїну у пацієнтів з РА залишається недостатньо вивченим. Нові можливості лікування пацієнтів із РА та АГ поки що є невизначеними. Тому доцільним є подальше вивчення механізмів перебігу серцево-судинних ускладнень у хворих на РА та зв'язку між наявністю АГ, С677Т та А1298С поліморфізмів гена *MTHFR* та тяжкістю захворювання, а також розроблення ефективних схем лікування та діагностики для цієї групи пацієнтів, що може вплинути на функціональний стан і перебіг симптомів у хворих.

У зв'язку з тим що дослідження різних авторів, які присвячені вивченню асоціації С677Т і А1298С поліморфізмів гена *MTHFR*, А2756G поліморфізму гена *MTR*, А66G поліморфізму гена *MTRR* у пацієнтів з РА та підвищеним АТ, останніми роками мають протилежні висновки, перспективним буде подальше визначення впливу ГГЦ на розвиток кардіоваскулярних ускладнень у цієї категорії пацієнтів. Також наступним етапом розвитку цієї теми є вивчення доцільності персоніфікованого підходу до застосування препаратів, які впливають на рівень фолієвої кислоти, у пацієнтів з РА та АГ.

## Інформація про конфлікт інтересів та джерела фінансування.

Відсутні явні та можливі конфлікти інтересів.

Ця стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H.** (2017) Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Gene*, 610: 127–132. doi.org/10.1016/J.GENE.2017.02.015.
2. **Amouzou E.K., Chabi N.W., Adjalla C.E. et al.** (2004) High prevalence of hyperhomocysteinemia related to folate deficiency and the 677C-T mutation of the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase in coastal West Africa. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79: 619–624. doi.org/10.1093/AJCN/79.4.619.
3. **Amrani-Midoun A., Kiando S.R., Treard C. et al.** (2016) The relationship between MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of Oran city. *Int. J. Cardiol.*, 225: 408–411. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.027.
4. **Asbaghi O., Ashtary-Larky D., Bagheri R. et al.** (2021) Effects of Folic Acid Supplementation on Inflammatory Markers: A Grade-Assessed Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13: 2327. doi.org/10.3390/NU13072327.
5. **Blachier F., Andriamihaja M., Blais A.** (2020) Sulfur-Containing Amino Acids and Lipid Metabolism. *J. Nutr.*, 150: S2524–S2531. doi.org/10.1093/JN/NXAA243.
6. **Bochud M., Guessous I.** (2014) Gene-environment interactions of selected pharmacogenes in arterial hypertension. doi.org/10.1586/ECP.12.58.
7. **Chen A., Wu W., Gong J. et al.** (2022) Association of homocysteine with carotid atherosclerosis in hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 1–8. doi.org/10.1038/s41371-022-00665-1.
8. **Chen W., Hua K., Gu H. et al.** (2014) Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease in a Chinese Population. *Scand. J. Immunol.*, 80: 346–353. doi.org/10.1111/SJI.12215.
9. **Choi I.A., Park S.H., Cha H.S. et al.** (2018) Prevalence of co-morbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int. J. Rheum. Dis.*, 21: 1414–1422. doi.org/10.1111/1756-185X.13013.
10. **Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E. et al.** (2017) The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur. J. Nutr.*, 56: 247–260. doi.org/10.1007/S00394-015-1076-X.
11. **Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al.** (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 62–68. doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-204223/-/DC1.
12. **Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al.** (2022) EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 81: 768–779. doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733.
13. **Elevated homocysteine?** (2012) Consider testing for folate metabolism gene variants – PubMed [WWW Document], n.d. URL. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346725 (accessed 2.11.23).
14. **El-Zorkany B., Mokbel A., Gamal S.M. et al.** (2016) Comparison of comorbidities of the Egyptian rheumatoid arthritis patients to the global cohort of the COMORA study: a post-hoc analysis. *Clin. Rheumatol.*, 35: 1153–1159. doi.org/10.1007/S10067-015-3142-4/METRICS.
15. **Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R.** (2019) Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inher. Metab. Dis.* doi.org/10.1002/jimd.12009.
16. **Froese D.S., Huemer M., Suormala T. et al.** (2016) Mutation Update and Review of Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. *Hum. Mutat.*, 37: 427–438. doi.org/10.1002/HUMU.22970.
17. **Fu L., Li Y. nan, Luo D. et al.** (2019) Evidence on the causal link between homocysteine and hypertension from a meta-analysis of 40 173 individuals implementing Mendelian randomization. *The Journal of Clinical Hypertension*, 21: 1879. doi.org/10.1111/JCH.13737.
18. **Guieu R., Ruf J., Mottola G.** (2022) Hyperhomocystéinémie et maladies cardiovasculaires. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 80: 7–14. doi.org/10.1684/ABC.2021.1694.
19. **Herrmann W., Herrmann M.** (2022) The Controversial Role of HCY and Vitamin B Deficiency in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, Vol. 14: 1412–1414. doi.org/10.3390/NU14071412.
20. **Hiraoka M., Kagawa Y.** (2017) Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 57: 142. doi.org/10.1111/CGA.12232.
21. **Huang X., Zhao Q., Li D. et al.** (2020) Association between gene promoter methylation of the one-carbon metabolism pathway and serum folate among patients with hyperhomocysteinemia. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74: 1677–1684. doi.org/10.1038/s41430-020-0657-9.
22. **Jiang Q., Wang L., Si X. et al.** (2021) Current progress on the mechanisms of hyperhomocysteinemia-induced vascular injury and use of natural polyphenol compounds. *Eur. J. Pharmacol.*, 905: 174168. doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2021.174168.
23. **Jung S., Choi B.H., Joo N.S.** (2022a) Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. *Korean J. Fam. Med.*, 43: 277. doi.org/10.4082/KJFM.21.0227.
24. **Jung S., Choi B.H., Joo N.S.** (2022b) Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. *Korean J. Fam. Med.*, 43: 277. doi.org/10.4082/KJFM.21.0227.
25. **Kang S.S., Wong P.W.K., Zhou J. et al.** (1988) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease. *Metabolism*, 37: 611–613. doi.org/10.1016/0026-0495(88)90076-5.
26. **Kim J., Kim H., Roh H. et al.** (2018) Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch. Pharm. Res.*, 41: 372–383. doi.org/10.1007/S12272-018-1016-4/METRICS.
27. **Li W.X., Liao P., Hu C.Y. et al.** (2017) Interactions of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms, folate, and homocysteine on blood pressure in a Chinese hypertensive population. *Clin. Lab.*, 63: 817–825. doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2016.160918.
28. **Liang C., Wang Q.S., Yang X. et al.** (2021) Homocysteine Causes Endothelial Dysfunction via Inflammatory Factor-Mediated Activation of Epithelial Sodium Channel (ENaC). *Front. Cell. Dev. Biol.*, 9: 672335. doi.org/10.3389/FCCELL.2021.672335.
29. **Liao S., Guo S., Ma R. et al.** (2022) Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and H-type hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Hum. Genet.*, 86: 278–289. doi.org/10.1111/AHG.12468.
30. **Liu F., Du J., Nie M. et al.** (2021) 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and peripheral arterial disease: A meta-analysis. *Vascular*, 29: 913–919. doi.org/10.1177/1708538120982698/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\_1708538120982698-FIG2.JPEG.
31. **Liu M., Zhou C., Zhang Z. et al.** (2020) Inverse Association between Riboflavin Intake and New-Onset Hypertension: A Nationwide Cohort Study in China. *Hypertension*: 1709–1716. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16211.
32. **López-Mejías R., Castañeda S., González-Juanatey C. et al.** (2016a) Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun. Rev.*, 15: 1013–1030. doi.org/10.1016/J.AUTREV.2016.07.026.
33. **López-Mejías R., Castañeda S., González-Juanatey C. et al.** (2016b) Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun. Rev.*, 15: 1013–1030. doi.org/10.1016/J.AUTREV.2016.07.026.
34. **Mabhida S.E., Muhamed B., Sharma J.R. et al.** (2022) Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism (rs1801133) and the Risk of Hypertension among African Populations: A Narrative Synthesis of Literature. *Genes (Basel)*, 13. doi.org/10.3390/GENES13040631/S1.
35. **Marti-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D. et al.** (2017) Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017*. doi.org/10.1002/14651858.

CD006612.PUB5/MEDIA/CDSR/CD006612/IMAGE\_N/CD006612-CMP-006.01.SVG.

36. **McNulty H., Strain J.J., Hughes C.F. et al.** (2017a) Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Mol. Aspects Med.*, 53: 2–9. doi.org/10.1016/J.MAM.2016.10.002.

37. **McNulty H., Strain J.J., Hughes C.F. et al.** (2017b) Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Mol. Aspects Med.*, 53: 2–9. doi.org/10.1016/J.MAM.2016.10.002.

38. **Menezo Y., Elder K., Clement A. et al.** (2022) Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. *Biomolecules*, 12. doi.org/10.3390/BIOM12020197.

39. **Meng H., Huang S., Yang Y. et al.** (2021a) Association Between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. *Front. Genet.*, 12. doi.org/10.3389/FGENE.2021.698590/FULL.

40. **Meng H., Huang S., Yang Y. et al.** (2021b) Association Between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. *Front. Genet.*, 12. doi.org/10.3389/FGENE.2021.698590/FULL.

41. **Morellato A.E., Umansky C., Pontel L.B.** (2021) The toxic side of one-carbon metabolism and epigenetics. *Redox. Biol.*, 40: 101850. doi.org/10.1016/J.REDOX.2020.101850.

42. **Nefic H., Mackic-Djurovic M., Eminovic I.** (2018) The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylene-tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. *Med. Arch.*, 72: 164–169. doi.org/10.5455/MEDARH.2018.72.164-169.

43. **Obradović-Tomasević B., Vujanović-Stupar N., Tomasević R.** (2008) New risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Med. Pregl.*, 61: 601–606. doi.org/10.2298/MPNS08126010.

44. **Onyemelukwe O.U., Maiha B.B.** (2020) Prevalence of hyperhomocysteinaemia, selected determinants and relation to hypertension severity in Northern-Nigerian hypertensives: the ABU homocysteine survey. *Ghana Med. J.*, 54: 17. doi.org/10.4314/GMJ.V54I1.4.

45. **Raghubeer S., Matsha T.E.** (2021a) Methylene-tetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13. doi.org/10.3390/NU13124562.

46. **Raghubeer S., Matsha T.E.** (2021b) Methylene-tetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13. doi.org/10.3390/NU13124562.

47. **Rodriguez-Rodriguez L., Lopez-Mejias R., Fernandez-Gutierrez B. et al.** (2014) Rheumatoid Arthritis: Genetic Variants as Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des.*, 21: 182–201. doi.org/10.2174/1381612820666140825123407.

48. **Rooney M., Bottiglieri T., Wasek-Patterson B. et al.** (2020) Impact of the MTHFR C677T polymorphism on one-carbon metabolites: Evidence from a randomised trial of riboflavin supplementation. *Biochimie*, 173: 91–99. doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2020.04.004.

49. **Rooney M., Hughes C.F., Strain J.J. et al.** (2022) Impact of the MTHFR C677T polymorphism on blood pressure and related central haemodynamic parameters in healthy adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 35: 689. doi.org/10.1111/JHN.13061.

50. **Spronk K.J., Olivero A.D., Haw M.P. et al.** (2015) Methylene-tetrahydrofolate Reductase C677T. *dx.doi.org/10.1177/2150135115577670* 6, 643–645. doi.org/10.1177/2150135115577670.

51. **Takemori K., Matsuo T., Watanabe T. et al.** (2021) Effects of Inadequate Folate Intake on the Onset and Progression of Hypertensive Vascular Injury. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 67: 310–316. doi.org/10.3177/JNSV.67.310.

52. **Tang Z., Xiao L., Wang J.Q. et al.** (2017) Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 108: 103–107. doi.org/10.23736/S0026-4806.16.04951-X.

53. **Tekaya R., Rouched L., Ben Ahmed H. et al.** (2023) Variation of homocysteine levels in rheumatoid arthritis patients: relationship

to inflammation, cardiovascular risk factors, and methotrexate. *Z. Rheumatol.*, 82: 38–43. doi.org/10.1007/S00393-021-01092-2/METRICS.

54. **Tian T., Yang K.Q., Cui J.G. et al.** (2017) Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 354: 379–387. doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.020.

55. **Timizheva K.B., Ahmed A.A.M., Aissa A.A. et al.** (2022) Association of the DNA Methyltransferase and Folate Cycle Enzymes' Gene Polymorphisms with Coronary Restenosis. *Life*, 12. doi.org/10.3390/LIFE12020245.

56. **Twum F., Morte N., Wei Y. et al.** (2020) Red blood cell folate and cardiovascular deaths among hypertensive adults, an 18-year follow-up of a national cohort. *Hypertension Research*, 43: 938–947. doi.org/10.1038/s41440-020-0482-5.

57. **Wang Yuan, Jin Y., Wang Yao et al.** (2019a) The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98. doi.org/10.1097/MD.0000000000017095.

58. **Wang Yuan, Jin Y., Wang Yao et al.** (2019b) The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98. doi.org/10.1097/MD.0000000000017095.

59. **Ward M., Hughes C.F., Strain J.J. et al.** (2020) Impact of the common MTHFR 677C→T polymorphism on blood pressure in adulthood and role of riboflavin in modifying the genetic risk of hypertension: evidence from the JINGO project. *BMC Med.*, 18. doi.org/10.1186/S12916-020-01780-X.

60. **Wei L.K., Menon S., Griffiths L.R. et al.** (2014) Signaling pathway genes for blood pressure, folate and cholesterol levels among hypertensives: an epistasis analysis. *Journal of Human Hypertension*, 2015, 29: 99–104. doi.org/10.1038/jhh.2014.53.

61. **Yadav S., Longkumer I., Joshi S. et al.** (2021) Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism, global DNA methylation and blood pressure: a population based study from North India. *BMC Med. Genomics*, 14. doi.org/10.1186/S12920-021-00895-1.

62. **Yin R., Wang H., Li C. et al.** (2022) Induction of apoptosis and autosis in cardiomyocytes by the combination of homocysteine and copper via NOX-mediated p62 expression. *Cell. Death Discov.*, 8. doi.org/10.1038/S41420-022-00870-4.

63. **Yuan S., Mason A.M., Carter P. et al.** (2021) Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med.*, 19. doi.org/10.1186/S12916-021-01977-8.

64. **Yuan X., Wang T., Gao J. et al.** (2019) Associations of homocysteine status and homocysteine metabolism enzyme polymorphisms with hypertension and dyslipidemia in a Chinese hypertensive population. doi.org/10.1080/10641963.2019.1571599 42, 52–60. doi.org/10.1080/10641963.2019.1571599.

65. **Zhang L., Sun L., Wei T.** (2021) Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Transl. Res.*, 13: 8253.

## RELEVANCE OF C677T AND A1298C POLYMORPHISMS OF THE MTHFR GENE, A66G OF THE MTR GENE, AND MTR A2756 WITH THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**A.A. Yarkova, R.V. Nesterak**

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Abstract.** *Currently, the prevalence of cardiovascular diseases, particularly arterial hypertension, is increasing among patients with rheumatoid arthritis (RA). In addition to traditional risk factors for cardiovascular complications (high blood pressure, hypercholesterolemia, overweight, diabetes, smoking, and unbalanced nutrition), there are additional factors, such as elevated homocysteine levels. This elevation results from*

disrupted folic acid metabolism. Identifying new factors is crucial for improving the diagnosis and personalized treatment of the combined course of rheumatoid arthritis and arterial hypertension. **Objective.** To analyze scientific research data on the role of folate metabolism disorders in patients with C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene, A2756G polymorphism of the MTR gene, A66G polymorphism of the MTRR gene, and rheumatoid arthritis in the development of cardiovascular diseases. **Materials and Methods.** Scientific and methodological literature from the databases PubMed, ELSEVIER, and Google Scholar for the years 2014–2023 was analyzed, selecting the most relevant information. The search was conducted using appropriate keywords: folate cycle, homocysteine, hyperhomocysteinemia, hypertension, rheumatoid arthritis. **Results.** This review presents current data on the functioning of the cascade mechanism of the folate cycle, the role of folate metabolism, and the connection of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene, A2756G of the MTR gene, and A66G of the MTRR gene in the methylation process. The role of these polymorphisms as risk factors for the development of cardiovascular complications, including genes encoding methylenetetrahydrofolate

reductase, methionine synthase, and methionine synthase reductase, was analyzed. The mechanisms of the influence of folate-dependent processes on blood pressure regulation in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases are demonstrated. Contemporary options for their correction and the level of research on this topic are highlighted. The review also addresses key challenges and potential future research directions in this field. The article analyzes scientific studies aimed at investigating the role of folate metabolism disorders in patients with rheumatoid arthritis and examines their contribution to increased cardiovascular risk in patients with RA and hypertension associated with folate cycle polymorphisms. **Conclusions.** The C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene are associated with an increased overall cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. In contrast, research findings on the association of A2756G polymorphism of the MTR gene and A66G polymorphism of the MTRR gene, both involved in the folate cycle, with cardiovascular complications remain inconsistent.

**Key words:** folate cycle, homocysteine, hyperhomocysteinemia, hypertension, rheumatoid arthritis.

#### Відомості про авторів

**Яркова Анна Андріївна** — аспірантка кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, Івано-Франківський національний медичний університет.

E-mail: annayarkova1209@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7274-3319

**Нестерак Роксолана Вікторівна** — докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, Івано-Франківський національний медичний університет.

E-mail: rnesterak@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4062-0939

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Gedeon Richter оголошує про позитивні результати клінічних досліджень для препарату RGB-19

15 січня 2025 р. компанією Gedeon Richter оголошено про позитивні результати клінічних досліджень I та III фаз їхнього запропонованого біосиміляру RGB-19, біоподібного до тоцилізумабу (RoActemra®).

Тоцилізумаб — перший біопрепарат, який є генно-інженерним моноклональним антитілом до інтерлейкіну-6, показаний для лікування ревматоїдного артриту, ювенільного ідіопатичного артриту, ювенільного ідіопатичного поліартриту, гігантклітинного артеріїту, синдрому вивільнення цитокінів та COVID-19.

RGB-19 розроблено у співпраці компанії Gedeon Richter та японської фармацевтичної компанії Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. (далі — Mochida).

I фаза проведеного клінічного дослідження оцінювала еквівалентність фармакокінетики між RGB-19 і еталонним біологічним препаратом у здорових дорослих чоловіків.

III фаза була багатопрофільним дослідженням ефективності та безпеки у пацієнтів із ревматоїдним артритом.

Варто відмітити, що обидва дослідження проводилися в Японії та досягли своїх цілей, продемонструвавши клінічну схожість між RGB-19 та референтним біопрепаратом.

Спираючись на отримані позитивні результати проведених клінічних досліджень, компанія Gedeon Richter планує подати заявку на отримання дозволу на комерціалізацію RGB-19 на основних європейських ринках найближчими місяцями, тоді як компанія Mochida планує подання аналогічної заявки в Японії.

Повідомляється, що результати досліджень використовуватимуть для підтвердження усіх показань для біосиміляру тоцилізумабу RGB-19 на основі екстраполяції.

**За матеріалами, наданими компанією Gedeon Richter**