

УДК 618.11-006.2-031.14-008.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44



Роль полиморфизма генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* в риске развития синдрома поликистозных яичников

О.В. Валикова, В.В. Здор, Е.В. Маркелова, Н.С. Чепурнова, Т.А. Невежжина

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: определить частоту встречаемости и влияние полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 на уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и установить их связь с риском развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Обследовано 136 пациенток с СПКЯ и 117 здоровых женщин. Содержание фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и гомоцистеина в сыворотке крови исследовалось с помощью иммунохемилюминесцентного метода (анализатор Dxl800, Beckman Coulter). Полиморфизм генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 определялся в материале буккального соскоба эпителия методом полимеразной цепной реакции на приборной базе ДНК-амплификатора Bio-Rad CFX96 (г. Новосибирск, ООО «Базис Генотех»). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0. **Результаты.** Показатели фолиевой кислоты, витамина B₁₂, гомоцистеина в группе с СПКЯ и группе контроля достоверно значимо отличались ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,196$, $p < 0,022$) между индексом массы тела и уровнем гомоцистеина с СПКЯ. Генотип T/T *MTHFR* rs1801133 чаще встречается у пациенток с СПКЯ, относительно здоровых женщин (ОШ = 3,77). Уровень гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTHFR* различался ($p = 0,007$), носительство T/T при СПКЯ сопровождалось повышенным уровнем гомоцистеина, относительно C/T и C/C. Генотип A/A *MTRR* rs1801394 чаще встречается у здоровых женщин, ОШ 0,57 может служить защитным фактором. Генотип G/G при СПКЯ встречается чаще в сравнении со здоровыми женщинами, ОШ 1,94. Выявлены различия между пациентками с СПКЯ и группой контроля при носительстве A/G *MTR* rs1805087, ОШ 2,23, ДИ (от 1,31 до 3,77). **Заключение.** Риск развития СПКЯ сопряжен с генотипами T/T *MTHFR* rs1801133, A/G *MTR* rs1805087, G/G *MTRR* rs1801394. Выявлена прямая корреляция между индексом массы тела и уровнем гомоцистеина у пациенток с СПКЯ. Генотип A/A *MTRR* rs1801394 может служить протективным фактором.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гены фолатного цикла, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B₁₂, индекс массы тела

Поступила в редакцию: 21.01.2025. Получена после доработки: 16.02.2025. Принята к публикации: 03.03.25

Для цитирования: Валикова О.В., Здор В.В., Маркелова Е.В., Чепурнова Н.С., Невежжина Т.А. Роль полиморфизма генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* в риске развития синдрома поликистозных яичников. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44

Для корреспонденции: Валикова Ольга Владимировна – младший научный сотрудник междисциплинарного лабораторного центра Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0003-5026-3773; тел. 8 (902) 521-77-72; e-mail: valikova.ov@tgmu.ru

Role of polymorphism of *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* genes in the risk of developing polycystic ovary syndrome

O.V. Valikova, V.V. Zdor, E.V. Markelova, N.S. Chepurnova, T.A. Nevezhkina

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: To determine the *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, and *FUT2* rs602662 genes frequency and an influence of their polymorphism on the level of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ and to establish their link to the risk of polycystic ovary syndrome (PCOS) development. **Materials and methods:** 136 PCOS patients and 117 healthy women were provided health check-ups. The content of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in blood serum was examined using the immunochemiluminescent assay (Dxl800 analyzer, Beckman Coulter). The polymorphism of *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, and *FUT2* rs602662 genes was determined in buccal epithelial scrapes by polymerase chain reaction on the Bio-Rad CFX96 DNA amplifier (Novosibirsk, Russia, LLC "Basis Genotech"). Statistical analysis was carried out using the StatTech program v. 4.7.0. **Results:** The indicators of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ in the PCOS group and control group were significantly different ($p < 0.05$). A direct correlation relationship ($r = 0.196$, $p < 0.022$) between body mass index and homocysteine level with PCOS was revealed. The T/T *MTHFR* rs1801133 genotype was more common in PCOS patients compared to healthy women (OR = 3.77). Homocysteine levels differed between *MTHFR* genotypes ($p = 0.007$); the carriage of T/T in PCOS was accompanied by elevated homocysteine levels compared to C/T and C/C. The A/A *MTRR* rs1801394 genotype was more common in healthy women; the OR of 0.57 may serve as a protective factor. The G/G genotype is more common in PCOS compared to healthy women (OR = 1.94). Differences were found between PCOS patients and the control group for the carriage of A/G *MTR* rs1805087 (OR = 2.23; CI = 1.31–3.77). **Conclusion:** The risk of developing PCOS is linked to the T/T *MTHFR* rs1801133, A/G *MTR* rs1805087, and G/G *MTRR* rs1801394 genotypes. A direct correlation was found between body mass index and homocysteine levels in PCOS patients. The A/A *MTRR* rs1801394 genotype may serve as a protective factor. **Keywords:** polycystic ovary syndrome (PCOS), folate cycle genes, homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, body mass index (BMI)

Received 21 January 2025; Revised 16 February 2025; Accepted 3 March 2025

For citation: Valikova O.V., Zdor V.V., Markelova E.V., Chepurnova N.S., Nevezhkina T.A. The role of polymorphism of the *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *FUT2* genes in the risk of developing polycystic ovarian syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-40-44

Corresponding author: Olga V. Valikova, junior research assistant Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0003-5026-3773; phone: 8 (902) 521-77-72; e-mail: valikova.ov@tgmu.ru

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) рассматривается как гетерогенное расстройство, проявляющееся нарушением менструального цикла, гиперандрогенией, олиго- или ановуляцией и поликистозными яичниками [1, 2]. Вовлечение генов фолатного цикла в патогенез СПКЯ активно изучается в последние годы [2–5]. У пациенток с СПКЯ в три раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. При повышении гомоцистеина происходит повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, активация апоптоза и дефектного метилирования, что ухудшает пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, нарушая фолликулогенез, стероидогенез в яичниках [6, 7]. Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, фермент фолатного цикла, который играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, метилировании ДНК и белков [8].

Мутации в гене *MTHFR* являются наиболее распространенной причиной генетического повышения гомоцистеина [2, 5]. Дефекты фолатного цикла приводят к гипергомоцистеинемии, что при СПКЯ может способствовать нарушению имплантации, ухудшению кровотока эндометрия, увеличивается риск неблагоприятных исходов беременности [9]. Выявлена генетическая предрасположенность, влияющая на уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ [10, 11, 12]. При исследовании генотипов *MTHFR* C677T, *MTR* A66G (метионинсинтаза), *MTRR* A2756G (метионинсинтаза редуктаза) в азиатской популяции выявлена взаимосвязь с риском СПКЯ [3, 4, 5, 13, 14]. Обнаружена также взаимосвязь между генотипом A/A *FUT2* rs 602662 (α-1,2-фукозилтрансфераза) и нормальным индексом массы тела (ИМТ) и лучшими метаболическими показателями, чем при выявлении генотипа G/G и A/G *FUT2* rs602662 [10], генотип G/G и A/G характеризовался более низким уровнем витамина B₁₂ [10].

Исследование мутаций в вышеобозначенных генах весьма актуально для решения репродуктивных задач в ближайшее время и профилактики сердечно-сосудистых, когнитивных нарушений в долгосрочной перспективе у женщин с СПКЯ [3, 4, 6, 8, 9, 10].

Цель исследования состояла в изучении частоты встречаемости и влиянии полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662 на содержание в крови гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и связи данных маркеров с риском развития синдрома поликистозных яичников.

Материалы и методы

Исследование одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 16.05.2022 г.). Исследование проводилось с 2022 по 2024 г. на базах Краевой клинической больницы № 2 и медицинского центра «Пластэк Хирургия». Обследовано 136 пациенток с СПКЯ (ИМТ $27,37 \pm 5,76$ кг/м²) и 117 здоровых женщин из группы контроля (ИМТ $23,04 \pm 1,71$ кг/м²). Средний возраст пациенток с СПКЯ составлял $34,48 \pm 0,58$ года, средний возраст здоровых женщин – $31,48 \pm 0,63$ года. Пациентки из всех групп не беременные, не имели острых и хронических заболеваний в фазе обострения, не злоупотребляли алкоголем и курением. Принцип формирования групп – параллельный, открытый, стратифицированный.

Для исследования уровней фолиевой кислоты, витамина B₁₂, гомоцистеина в сыворотке крови применялся иммунохемилюминесцентный метод с использованием парамагнитных частиц (анализатор DxI800, Beckman Coulter). Для генотипирования использовался буккальный соскоб эпителия, исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборной базе ДНК-амплификатора Bio-Rad CFX96 (г. Новосибирск, ООО «Базис Генотех»). Исследовались полиморфизмы генов *MTHFR* rs1801133, *MTR* rs1805087, *MTRR* rs1801394, *FUT2* rs602662.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% (ДИ) доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Наблюдаемые и ожидаемые числа каждого генотипа для пациенток и здоровых женщин сравнивались в равновесии с использованием критерия χ^2 , критерия Фишера. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении обследования выявлены различия показателей гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациенток с СПКЯ и группой контроля (табл. 1).

Показатели фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гомоцистеина в группе пациенток с СПКЯ и группе контроля достоверно значимо отличались ($p < 0,05$). При оценке корреляционной связи ИМТ и гомоцистеина у пациенток с СПКЯ была установлена прямая слабая связь ($r = 0,196$, $p < 0,022$). При увеличении

Таблица 1

Уровни гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ

	Группа СПКЯ (n = 136)				Группа контроля (n = 117)			
Показатели	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max	Me	Q ₁ –Q ₃	min	max
Витамин В ₁₂ (пмоль/л)	257,5	170–340	68	600	360,0	300–450	170	600
Фолиевая кислота (нмоль/л)	10,01	7,9–12,3	4,9	16,7	16,9	13,8–19,7	10,8	22,2
Гомоцистеин (мкмоль/л)	10,47	9,60–11,85	6,7	14,5	6,36	6,0–6,9	5,0	10,7

Примечание: различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

гомоцистеина на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение ИМТ на 0,625 кг/см². Полученная модель объясняет 3,0% наблюдаемой дисперсии ИМТ. При исследовании остальных параметров эта взаимосвязь не выявлялась.

При исследовании полиморфного маркера rs1801133 гена *MTHFR* установлено, что генотип Т/Т достоверно чаще встречается у пациенток с СПКЯ относительно здоровых женщин (ОШ = 3,77, ДИ = 1,477–9,60) и может увеличивать риск развития СПКЯ в 3,77 раза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели частоты полиморфизма генов *MTHFR* rs1801133, *MTRR* rs1801394, *MTR* rs1805087, *FUT2* rs602662 у пациенток с СПКЯ

Полиморфизмы генов		Группа СПКЯ (n = 136)		СПКЯ против контроля χ^2	Группа контроля (n = 117)		Критерий Фишера (F)
		N %	95% ДИ		N %	95% ДИ	
<i>MTHFR</i> rs1801133	C/C	62 (45,6)	37,0–54,3	3,43	67 (57,3)	47,8–66,4	0,0774
	C/T	51 (37,5)	29,4–46,2	0,00	44 (37,6)	28,8–47,0	0,999
	T/T	23 (16,9)	11,0–24,3	8,61	6 (5,1)	1,9–10,8	0,0048
<i>MTRR</i> rs1801394	A/A	48 (35,3)	27,3–43,9	4,67	57 (48,7)	39,4–58,1	0
	A/G	56 (41,2)	32,8–49,9	0,34	44 (37,6)	28,8–47,0	0,606
	G/G	32 (23,5)	16,7–31,6	3,97	16 (13,7)	8,0–21,3	0,053
<i>MTR</i> rs1805087	A/A	63(46,6)	37,7–55,1	0,09	79 (62,5)	58,2–75,9	0,819
	A/G	62 (45,6)	37,0–54,3	8,96	32 (27,4)	19,5–36,4	0,003
	G/G	11(8,1)	4,1–14,0	0,88	6(5,1)	1,9–10,8	0,452
<i>FUT2</i> rs602662	A/A	13 (9,6)	5,2–15,8	1,99	18 (15,4)	9,4–23,2	0,18
	A/G	67 (49,3)	40,6–58,0	1,08	50 (42,7)	33,6–52,2	0,314
	G/G	56 (41,2)	32,8–49,9	0,013	49 (41,9)	32,8–51,4	0,99

Таблица 3

Анализ уровня гомоцистеина у пациенток с СПКЯ в зависимости от генотипа *MTHFR* rs1801133

<i>MTHFR</i> rs1801133	Гомоцистеин (мкмоль/)			<i>p</i>
	Me	<i>Q</i> ₁ – <i>Q</i> ₃	<i>n</i>	
C/C	9,85	9,50–11,30	62	0,007* <i>p</i> _{T/T – C/C} = 0,006 <i>p</i> _{T/T – C/T} = 0,016
C/T	10,10	9,55–11,30	51	
T/T	12,30	10,05–12,50	23	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (*p* < 0,05).

При анализе уровня гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTHFR* rs1801133 выявлены существенные различия (*p* = 0,007) (по критерию Краскела – Уоллиса), при носительстве Т/Т у пациенток с СПКЯ уровень гомоцистеина был выше, чем при носительстве С/Т и С/С (табл. 3).

При исследовании полиморфного маркера rs1801394 гена *MTRR* генотип А/А достоверно чаще встречается у здоровых женщин, ОШ 0,57, ДИ (0,7–1,93). Выявлено, что носительство генотипа G/G у пациенток с СПКЯ встречается достоверно чаще в сравнении с группой здоровых женщин ОШ 1,94, ДИ (1 до 3,76) и может увеличить риск развития СПКЯ в 1,94 раза (табл. 2).

Обнаружены достоверные различия между пациентками с СПКЯ и группой контроля при носительстве гетерозиготного генотипа А/G *MTR* rs1805087, ОШ 2,23, ДИ (от 1,31 до 3,77), что может увеличить риск СПКЯ в 2,23 раза.

При анализе полиморфизма гена *FUT2* rs602662 выявлено, что в группе контроля и у пациенток с СПКЯ содержится малое количество протективного генотипа А/А. Не выявлено достоверных различий в носительстве генотипов *FUT2* rs602662 между пациентками с СПКЯ и здоровыми женщинами. При анализе гомоцистеина в зависимости от генотипов *MTR*, *MTRR* и *FUT2* у пациенток с СПКЯ и здоровых не выявлено статистически значимых различий.

Обсуждение полученных результатов

Выявленные различия показателей фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и гомоцистеина в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин согласуется с данными литературы [1, 5, 6, 7, 9]. Повышение ИМТ и гомоцистеина у пациенток с СПКЯ и прямая корреляция этих маркеров позволяют относить их к модифицируемым факторам риска, так как повышенный уровень гомоцистеина у пациенток с СПКЯ влияет на имплантацию и исход беременности [9], а также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Преобладание генотипа Т/Т *MTHFR* rs1801133 у пациенток с СПКЯ и более высокий уровень гомоцистеина при носительстве Т/Т может быть фактором риска СПКЯ и ухудшать в дальнейшем течение заболевания, что требует не только предгравидарной подготовки, но и коррекции образа жизни и нутритивной поддержки. В ранее

проведенных исследованиях [4, 5, 13, 14] указывалось, что аллель Т в полиморфизме *MTHFR* С677Т может быть фактором риска, особенно в азиатской популяции. Однако другие данные указывают на отсутствие различий в распределении генотипов *MTHFR* у пациенток с СПКЯ и здоровых женщин [5]. Вариант гена *MTHFR* rs1801133 включает Т/Т – гомозиготное патологическое носительство, С/Т – гетерозиготное патологическое носительство, С/С – гомозиготное протективное носительство [5, 8]. Превалирование генотипа G/G в гене *MTRR* rs1801394 у пациенток с СПКЯ увеличивает риск развития СПКЯ. Подобная взаимосвязь с СПКЯ также установлена для *MTRR* А66G [3]. При этом нами подтверждено доминирование генотипа А/А *MTRR* rs1801394 у здоровых женщин, который можно рассматривать как протективный фактор.

Вариант гена *MTRR* rs1801394 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, а вариант А/А – гомозиготное протективное носительство [3]. Выявленная нами связь генотипа А/G *MTR* rs1805087 может увеличивать риск развития СПКЯ в 2,23 раза. Однако ранее не было выявлено связи между *MTR* rs1805087 и риском СПКЯ [4]. Вариант гена *MTR* rs1805087 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, А/А – гомозиготное протективное носительство [4, 8]. При исследовании полиморфизма *FUT2* нами не было установлено связи с риском развития СПКЯ. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь между более низким уровнем витамина В₁₂ и носительством G/G и А/G *FUT2* rs602662 [10]. Вариант гена *FUT2* rs602662 G/G – гомозиготное патологическое носительство, А/G – гетерозиготное патологическое носительство, А/А – гомозиготное протективное носительство [10].

Вовлечение витамина В₁₂ в качестве ко- фактора в реакции превращения гомоцистеина в метионин необходимо учитывать при назначении бигуанидов, так как пациентки с СПКЯ входят в группу риска по развитию нарушения углеводного обмена. Согласно клиническим рекомендациям в терапию 2-й линии СПКЯ при противопоказаниях к назначению контрацептивов назначается метформин, что может снижать уровень витамина В₁₂, особенно у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к данной патологии [11, 12].

Выводы

1. При исследовании генов фолатного цикла у женщин с СПКЯ и здоровых женщин выявлено, что риск развития СПКЯ сопряжен с генотипами Т/Т *MTHFR* rs1801133, А/Г *MTR* rs1805087, Г/Г *MTRR* rs1801394.

2. Выявлена прямая корреляция между ИМТ и уровнем гомоцистеина у пациенток с СПКЯ.

3. Вариант генотипа А/А *MTRR* rs1801394 достоверно чаще встречается у здоровых женщин в сравнении с пациентками с поликистозом яичников, что значительно повышает его протективную роль от развития данной патологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ОВВ, ВВЗ, ЕВМ

Сбор и обработка материала – ОВВ, НСЧ, ТАН

Статистическая обработка – ОВВ, НСЧ, ТАН

Написание текста – ОВВ, ВВЗ, НСЧ, ТАН

Редактирование – ЕВМ, ВВЗ

Литература / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):112–27. [Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, Suturina LV, Filippov OS, Sheremetyeva EV, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112–27 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12874
2. Краснопольская К.В., Гарина А.О., Бурумкулова Ф.Ф., Исакова К.М., Калсеидова К.Ш. Место мио-инозитола и L-метилфолата кальция в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):147–54. [Krasnopol'skaya KV, Garina AO, Burumkulova FF, Isakova KM, Kalseidova KSh. The role of myoinositol and calcium L-methylfolate in complex therapy of polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):147–54 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro202228061147
3. Feng W, Zhang Y, Pan Y, Zhang Y, Liu M, Huang Y, Xiao Y, Mo W, Jiao J, Wang X, Tian D, Yang L, Ma Y. Association of three missense mutations in the homocysteine-related MTHFR and MTRR gene with risk of polycystic ovary syndrome in Southern Chinese women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):5. doi: 10.1186/s12958-020-00688-8
4. Santos TBD, Paula HK, Balarin MAS, Silva-Grecco RL, Lima MFP, Resende EAMR, Gomes MKO, Cintra MTR. Can the genetic polymorphisms of the folate metabolism have an influence in the polycystic ovary syndrome? *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(5):501–8. doi: 10.20945/2359-3997000000167
5. Zhao J, Li X, Chen Q. Effects of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2024;919:148504. doi: 10.1016/j.gene.2024.148504
6. Ибрагимов Б.Ф., Ибрагимова Н.С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин. *International scientific review*. 2020;LXVL:111–3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-gomotsisteina-v-patogeneze-sindroma-polikistoznyh-yaichnikov-u-zhenschin> (дата обращения 13.12.2024). [Ibragimov BF, Ibragimova NS. The role of homocysteine in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome in women. *International Scientific Review*. 2020;LXVL:111–3 (In Russ.)].
7. Qi X, Zhang B, Zhao Y, Li R, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in PCOS Mice Through Modulating M2 Macrophage Polarization via Estrogen Suppression. *Endocrinology*. 2017;158(5):1181–93. doi: 10.1210/en.2017-00039
8. Li WX, Cheng F, Zhang AJ, Dai SX, Li GH, Lv WW, Zhou T, Zhang Q, Zhang H, Zhang T, Liu F, Liu D, Huang JF. Folate Deficiency and Gene Polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR Elevate the Hyperhomocysteinemia Risk. *Clin Lab*. 2017;63(3):523–33. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917
9. Diwaker A, Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(10):17–20.
10. de Luis D, Izaola O, Primo D. Effect of the variant rs602662 of *FUT2* gene on anthropometric and metabolic parameters in a Caucasian obese population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(19):7169–75. doi: 10.26355/eurrev_202210_29904
11. Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep*. 2024;24(6):119–30. doi: 10.1007/s11892-024-01539-1
12. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ. Comparison of Serum Vitamin B₁₂ Levels Among Drug-Naïve and Metformin-Treated Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e30447. doi: 10.7759/cureus.30447
13. Wang X, Wang K, Yan J, Wu M. A meta-analysis on associations of FTO, MTHFR and TCF7L2 polymorphisms with polycystic ovary syndrome. *Genomics*. 2020;112(2):1516–21. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.08.023
14. Xiong Y, Bian C, Lin X, Wang X, Xu K, Zhao X. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20200995. doi: 10.1042/BSR20200995