

УДК 547.466:616-092

Н.М.Цыбикова, М.Н.Цыбиков

**ГОМОЦИСТЕИН: РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ
ЧЕЛОВЕКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ**Читинская государственная медицинская академия (ректор -
заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

РЕЗЮМЕ. В обзоре приведены современные данные о роли гомоцистеина в патологии человека. Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. В обзоре рассматриваются пути метаболизма гомоцистеина, влияние различных факторов на его содержание, роль гомоцистеина в патологии человека. Обсуждаются пути коррекции уровня гомоцистеина.

Известно, что высокий уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови ассоциируется с развитием ряда заболеваний: раннего атеросклероза, тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, патологии беременности, болезни Альцгеймера и др.

ГЦ - это серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболического превращения метионина в цистеин. Не являясь структурным элементом белков, ГЦ не поступает в организм с пищей [10, 26]. В организме ГЦ метаболизируется двумя путями: транссульфирования и метилирования [26]. Ключевое значение в метаболизме ГЦ имеют три фермента: метионинсинтетаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза и цистатион-β-синтетаза. Изменение активности этих ферментов прямо связано с нарушением обмена ГЦ. Кофакторами ферментов, участвующих в этих процессах, выступают витамины, прежде всего пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂) и фолиевая кислота. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10 метилентетрагидрофолатредуктаза [27, 28].

ГЦ образуется при деметилировании метионина, при этом процессе образуется промежуточный продукт - S-аденозилметионин (SAM). Во всех клетках метионин расходуется частично при синтезе белка, частично на образование SAM. SAM - главный биологический источник метиль-

ных групп в организме. Метильная группа SAM, освобождаясь при деметилировании метионина, участвует в реакциях трансминирования во многих жизненно важных процессах, в том числе в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов и нуклеиновых кислот, а также белков, фосфолипидов, миелина, полисахаридов, холина, катехоламинов и др. В различных тканях около 50 % ГЦ вновь превращается в метионин путем реметилирования в присутствии донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолата с участием фермента метионинсинтетазы [28].

Нарушения превращения ГЦ как в метионин, так и в цистеин приводят к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [7].

ГЦ в плазме крови присутствует в трех молекулярных формах: дисульфид ГЦ, дисульфид ГЦ с цистеином и свободный ГЦ. 98-99% ГЦ в плазме крови находится преимущественно в окисленных формах, свободного ГЦ - около 1%. Восстанавливающие вещества переводят все вышеназванные формы в свободный, или общий, ГЦ, концентрацию которого можно измерить при помощи соответствующих аналитических методов [15,19].

До полового созревания у мальчиков и девочек концентрация ГЦ примерно одинакова и составляет около 5 мкмоль/л, возрастая в пубертатный период до 6-7 мкмоль/л. Причем у мальчиков уровень ГЦ возрастает в большей степени, чем у девочек. У взрослых он составляет 10-12 мкмоль/л. Уровень ГЦ у мужчин обычно выше, чем у женщин примерно на 20 % [8]. В течение жизни средний уровень ГЦ увеличивается на 3-5 мкмоль/л у представителей обоего пола. В возрасте 40-42 лет у мужчин и женщин разница в содержании ГЦ составляет около 2 мкмоль/л со средними концентрациями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно. В менопаузе эта разница становится незначительной [4, 37].

Выделяют несколько групп ГГЦ по степени тяжести: умеренная (содержание ГЦ в плазме крови 15-30 мкмоль/л), средняя (30-100 мкмоль/л) и тяжелая (свыше 100 мкмоль/л) [7, 8]. У 10% лиц в общей популяции имеется умеренная ГГЦ, у 1% - средняя, а у 0,02% - тяжелая. Умеренная ГГЦ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, связана с нездоровым образом жизни, включая плохое, несбалансированное питание. Кроме того, к ГГЦ может привести недостаток фолиевой кислоты, умеренный дефицит витамина В₁₂, почечная недо-

статочность, гиперпролиферативные нарушения, прием лекарств. Средняя ГГЦ характерна для умеренного дефицита витамина В₁₂, выраженного дефицита фолиевой кислоты, тяжелой почечной недостаточности. Тяжелая ГГЦ сочетается с нарушением функции почек и тяжелым дефицитом витамина В₁₂.

Наличие ГГЦ в молодом возрасте нередко связано с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, участвующих в обмене ГЦ. [38]. При гомозиготной недостаточности фермента цистатион-β-синтетазы происходит нарушение превращения ГЦ в цистеин. У пациентов с этой патологией при тяжелой ГГЦ (свыше 100 мкмоль/л) и гомоцистеинурии развиваются заболевания сосудов, тромбозы, ранний атеросклероз и инфаркт миокарда в возрасте около 20 лет, остеопороз, умственная отсталость, аномалии хрусталика, синдром Морфана [27, 30, 35].

Гетерозиготная мутация приводит к умеренной ГГЦ (до 100 мкмоль/л), которая, тем не менее, в 2-4 раза превышает нормальные значения. При этом наблюдается недостаточность цистатион-β-синтетазы, связанная с более умеренным снижением активности этого фермента (составляющим примерно 50% от такового при гомозиготной мутации).

В последние годы появились многочисленные исследования, посвященные гомоцистеиновому механизму повреждения сосудов и тромбообразования.

ГЦ в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия. При повреждении клеток эндотелия нарушаются их многочисленные функции. Наблюдается пролиферация гладкомышечных клеток, стимуляция тромбоцитов и лейкоцитов. В присутствии ГЦ в стенке сосудов увеличивается образование коллагена, сосуды теряют свою эластичность, снижается их способность к дилатации [2]. Процесс окисления ГЦ способствует и окислению липопротеидов низкой плотности, что активизирует процессы атерогенеза [16, 18]. Была зафиксирована линейная связь между концентрацией ГЦ в сыворотке крови и уровнем холестерина. Эта связь отчетливо выражена у лиц в возрасте от 40 до 42 лет [32].

У больных с периферической окклюзивной болезнью артерий изучали плазменные маркеры эндотелиальной функции. Уровни (vWf), его пропептида (vWf:AgII), (tPa), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1), клеточного фибриноген-

тина (сFN), тромбомодулина (TM) и С-реактивного белка (CRP) были значительно выше, чем у лиц контрольной группы и сочетались с высоким уровнем ГЦ [14]. При ГЦ зафиксирована экспрессия молекул мРНК в эндотелиальных клетках [40].

Доказано, что ГЦ влияет на чувствительность тканей к оксиду азота. В эксперименте инфузия ГЦ приводила к ингибированию эффектов оксида азота, продуцируемого эндотелием под действием ацетилхолина, к уменьшению активности экзогенного оксида азота [18]. Выраженная ГЦ вызывала нарушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота. Этот эффект, вероятно, обусловлен окислительным стрессом, развитию которого способствует ГЦ [25, 39].

В литературе имеются сведения о том, что ГЦ стимулирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов, активизируя высвобождение цитокинов и хемокинов (МСЗ-1, IL-8), при этом нарушаются функции тканевого активатора плазминогена. ГЦ способствует связыванию липопротеина с фибрином, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин Ш, и протеин С и фибринолиза [12, 40], стимулирует факторы свертывания - V, X и XII (3, 19, 35). Обнаружена положительная корреляция между уровнем ГЦ и фибриногеном, фактором Виллебранда и Д-димером [22].

Работ, в которых проводились бы исследования экспрессии различных генов в зависимости от уровня ГЦ, встречается мало, однако, существуют сведения о сочетании ГЦ с генетическими изменениями, ассоциированными с развитием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [20, 24].

Таким образом, ГЦ оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изменения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня ГЦ в плазме крови. В настоящее время ГЦ рассматривается в качестве фактора риска кардиальной патологии. Повышение уровня ГЦ плазмы крови на 5% повышает риск атеросклеротического поражения сосудов в 1,6 - 1,8 раза (на 80% у женщин и на 60% у мужчин) [4, 6].

Кроме того, умеренное повышение ГЦ в плазме крови представляет собой фактор риска атеросклеротического тромбоза артерий и вен [14,

16, 17, 23].

Ряд ученых провели исследования с целью выяснить, связано ли влияние ГЦ с другими хорошо известными факторами риска повышенного тромбообразования, такими как дефицит протеина S, протеина С или антитромбина, применением оральных контрацептивных препаратов. Было доказано, что ГЦ представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен во всех возрастных группах, при этом женщины были более чувствительны к патологическим эффектам ГЦ, чем мужчины [23, 34].

Влияние уровня ГЦ на развитие ишемической болезни сердца изучено в проспективных исследованиях с участием более 2000 пациентов. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда, а также смерти от ишемической болезни сердца, и высоким значением ГЦ в плазме [7, 36]. При ГЦ более высокая частота встречаемости атеросклероза сосудов мозга, сердца и периферических сосудов (особенно сосудов нижних конечностей), гипертонической болезни [2, 6, 20]. Установлено, что при превышении нормального значения уровня ГЦ на 12%, втрое увеличивалась вероятность возникновения инфарктов миокарда [36].

По мнению ряда ученых ГЦ является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка [30, 39]. Снижение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л приводит к снижению смертности от заболеваний коронарных артерий у мужчин на 10% (около 35000 смертей в год) и на 6% у женщин (21000 смертей в год) на территории США [11].

Установлено, что содержание ГЦ в плазме крови больных сахарным диабетом выше, чем у здоровых людей. Предполагают, что одной из причин ГЦ при сахарном диабете является гипергликемия, которая способствует потере организмом витаминов группы "В", играющих важную роль в обмене ГЦ. ГЦ взаимодействует с недоокисленными продуктами гликолиза, что может приводить к повреждению эндотелиальных клеток и ускорению развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете. При сочетании сахарного диабета и повышенного уровня ГЦ чаще возникают сосудистые осложнения: заболевания периферических сосудов, нефропатия, ретинопатия, ранняя тромбоваскулярная болезнь и др. [21].

Некоторые авторы сообщают о сочетании

ГЦ и гипотиреоза. Именно повышением уровня ГЦ можно объяснить большую распространенность сосудистых поражений при данной патологии.

Ученые из Бостонского университета (США) обнаружили связь между высоким уровнем ГЦ и болезнью Альцгеймера. В исследовании приняли участие 1092 добровольца пожилого возраста. Уровень ГЦ в плазме крови определяли в 1979-1982 и в 1986-1990 годах. ГЦ у этих пациентов сочетается со снижением уровня фолатов и витамина В₁₂ в сыворотке крови. Болезнь прогрессировала значительно быстрее у тех пациентов, у которых ГЦ была более выражена. Было установлено, что увеличение уровня ГЦ свыше 14 мкмоль/л удваивало риск развития болезни Альцгеймера, а каждые последующие 5 мкмоль/л увеличивали риск еще на 40%.

Уровень ГЦ высок у больных псориазом, лимфобластным лейкозом, раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Предполагается, что клетки злокачественных новообразований не способны к утилизации ГЦ, что ведет к повышению его содержания в плазме крови [17, 29].

Повышенное содержание ГЦ наблюдается у 15% пациентов с системной красной волчанкой. Риск инсультов и артериальных тромбозов у таких больных повышен соответственно в 2,24 и 3,74 раза [5].

Во время беременности концентрация ГЦ снижается, что, вероятно, благоприятствует плацентарному кровообращению. Уровень ГЦ у беременных женщин составляет 5,6 мкмоль/л в I триместре беременности, 4,3 мкмоль/л во II и 3,3 мкмоль/л - в III триместре беременности [12, 13].

Неблагоприятное воздействие ГЦ на эндотелий сосудов и стимуляция тромбообразования приводят к развитию патологии беременности. На ранних сроках беременности ГЦ может вызвать нарушение плацентации и расстройства фетоплацентарного кровообращения, результатом чего могут стать бесплодие и невынашивание беременности. ГЦ была выявлена у 58% женщин с невынашиванием, при этом в 42% случаев наблюдалась легкая степень, в 8% - умеренная, и в 8% - выраженная. [3, 8].

В более поздние сроки ГЦ может привести к хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, которая может сочетаться с внутриутробной гипотрофией и рождением детей с низкой массой тела, отслойкой плаценты, внутриутробной гибелью плода [9].

ГЦ может быть одной из причин генерализованной микроангиопатии и тромбофилии, связанных с аутоиммунными нарушениями, включая антифосфолипидный синдром второй половины беременности. Эти состояния лежат в основе гестоза: нефропатии, преэклампсии и эклампсии [9, 31].

ГЦ, проникая через фетоплацентарный барьер в кровяное русло плода, оказывает фетотоксическое и тератогенное действие. ГЦ является одной из причин таких тяжелых врожденных патологий плода, как анэнцефалия и незаращение спинно-мозгового канала, внутриутробная задержка развития плода, косоплапость, отслойка плаценты, гибель плода [9, 12].

Профилактика и коррекция состояний, приводящих к ГЦ, возможны. В литературе появились публикации, посвященные решению вопроса о возможностях снижения уровня ГЦ. Общепризнанным является применение с этой целью витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты [6, 28, 37]. Лечение препаратами фолиевой кислоты или комплексом витаминов группы "В" может снизить уровень ГЦ в плазме крови до нормальных значений. Препараты фолиевой кислоты способны предупреждать прогрессирование атеросклероза или даже индуцировать регрессию имеющихся атеросклеротических повреждений [33]. Уменьшение уровня ГЦ в плазме крови с помощью витаминов в ряде случаев ведет к улучшению течения ишемической болезни сердца [1,40] артериального и венозного тромбоза [5], тромбофилии, вызванной ГЦ [13], привычного невынашивания беременности [10]. На фоне терапии витаминами В₆, В₁₂ и фолиевой кислотой у больных после коронарного шунтирования возможно уменьшение частоты рестенозов вследствие снижения уровня ГЦ в крови [35]

Были рассмотрены три стратегии вмешательства:

Изменение характера питания путем развязывающей работы. Увеличение в рационе овощей и фруктов приведет к повышению поступления фолатов.

Дополнительный прием фолатов в виде таблеток.

Витаминизация муки и крупяных продуктов [11].

Перспективным направлением в лечении ГЦ может быть применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Получены результаты, позволяющие предполагать, что снижение уровня ГЦ является одним из

нелипидных эффектов статинов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Высокий уровень антиоксидантов также может блокировать вредное воздействие ГЦ на выстилку кровеносных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буртина И.Я. Влияние комбинированного препарата кардонат на уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца // Украинский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 45-46.
2. Геник С.М., Олексін В.І. Роль тканевого фактора і гомоцистеїну в тромбогенезі // Галицький лік. вісн. - 2002. - Т. 9, № 1. С. 133-134.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. // Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. 2003. Москва.: Триада -Х. 904 с.
4. Мустафа А., Робинсон К. Гомоцистеин: еще один, связанный с возрастом, фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. ж. 1999. № 11. С. 12-16.
5. Нурмухаметова Е. Уровень гомоцистеина в плазме как фактор риска артериального тромбоза при системной красной волчанке // Русский мед. журн. 1997. Т.5. № 10. С. 56-58.
6. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции // Кардиология. 2001. № 3. С. 56-61.
7. Шевченко О.П. Гомоцистеин - новый фактор риска атеросклероза и тромбоза // Клин. лаб. диагностика. 2004. № 10. С. 25-31.
8. Шмелева В.М., Дмитриева А.Р., Папаян Л.П. Повышение уровня гомоцистеина - фактор привычного невынашивания беременности // Заб. мед. вестн. 2004. № 4. С. 111-114.
9. Blumenfeld Z., Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage // Fertil.Steril. 1999. V.72. № 5. P. 765-774.
10. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. 2002. Springer Verlag France. 217 p.
11. Bouschey CJ. Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine As A Risk Factor for Vascular Disease // JAMA. 1995. V. 274. P. 1049-1057.
12. Carmel R., Jacobsen D.W. Homocysteine in Health and Disease. 2001. Cambridge University Press. 500 p.
13. Clark R., Frost C., Leroy V., Collins R. For the Homocysteine Lowering Trialists Collaboracion. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Metaanalysis of randomized trials // Br. Med. J. 1998. V. 316. P. 894-898.
14. De Jong C., Stehouwer C.D., van-den Berg M. et al. Endothelial marcer proteins in hyperhomocysteinemia // Thromb. Haemost. 1997. V.78. № 5. P. 1332-1337.
15. Dekou V., Gudnason V., Hawe E. et al. Gene-environment and Gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy viddle-aged men // Thromb. Haemost. 2001. V. 85. P. 67-74.
16. Durand P., Lussier Cacan S., Blache D. Acute methionine loadinduced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rat // FASEB. J. 1997. V. 13. №11. P. 1157-1168.
17. Hainaut P., Jaumotte C., Verhelst D. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases // Thromb. Res. 2002. V. 106. № 2. P. 121-125.
18. Hajjar R.A. Horn ocy steine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor // J. Clin. Invest. 1993 V. 91. 2873-2879.
19. Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // Clin. Chem. 1998. V. 44. № 8. (pt 2). P. 1833-1843.
20. Kahleov3 R., Palyszova D., Zvar3 K. et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins // Am. J. Hypetens. 2002. V. 15. № 10. P. 857-864.
21. Kaye J., Stanton K., Mc Cann W., Vasicaran S. Homocysteine, folate, MTGFR genotype and vascular morbidity in diabetic subjects // Clin. Sci. 2002. V. 102. P. 263-267.
22. Kuch B., Bobak M., Fobker M. et al. Association between homocysteine and coagulation factors - a cross-sectional study in two populations of Central Europe // Atherosclerosis. 2001. V. 103. № 4. P. 256-273.
23. Kluijtmans L.A. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis // Thromb. Haemost. 1998. V. 79. №. 2. P. 254-258.
24. Li Li-Ying, Jiang De-Qian, Liu Zhao-Yun, Luo Yu-Mei. Zhongguo dongmai yighua zazhi // Chin. J. Arterioscler. 2005. V. 13. № 2. P. 210-214.
25. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // J. Clin. Invest. 1996. V. 98. № 1. P. 5-7.
26. Malinov M.R., Duell P.B., Fess D.L. et al. Reduction of plasma homocysteine levels bi breakfast cereal fortified with folic acid inpatients with coronary heart disease // New. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 1009-1015.
27. Mc Culli K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implicacionsfor the pathogenesis of atherosclerosis // Amer. G. Pathol. 1969. V. 56. P.

28. Meleady R., Lindgren A., Boers G.N.J. et al. Plasma homocysteine as a prognostic risk factor for vascular disease (20th Congress of the European Society of Cardiology. Vienna. 1998. P. 214.
29. Moghadasian M., McManus B., Frohlich J. Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background // Arch. Intern. Med. 1997. V. 157. P. 2299-2308.
30. Monnerat C., Hayoz D. Homocysteine et maladie thromboembolique veineuse // Schweiz. Med. Wochenschr. 1997. V. 127. № 36. P. 1489-1496.
31. Nelen WLDM et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis // Fertility and sterility. 2000. V. 74. P. 1196-1199.
32. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile // JAMA. 1995. V. 274. P. 1526-1533.
33. Omenn G.S., Beresford S.A.A., Motulsky A.G. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine // Circulation. 1998. V. 97. P. 421-424.
34. Rao A.K., Sheth S., Kaplan R. Inherited hypercoagulable states // Vasc. Med. 1997. V. 2. № 4. P. 313-320.
35. Schnyder G., Roffi M., Pin R. et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. № 22. P. 1593-600.
36. Stampfer M., Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // N. Engl. J. Med. 1995. V. 332. P. 328-329.
37. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease // Eur. Heart. J. 1999. Vol. 20. P. 1234-1244.
38. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis // New. Engl. J. Med. 1998. V. 338. № 15. P. 1042-1050.
39. Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans // Circulation. 1997. V. 96. № 8. P. 2542-2544.
40. Zhou Li-jun, Mei Yi-fang, Jin Hong, et al. Zhonghua xinxuanguanbing zazhi // Chin. J. Cardiol. 2005. V. 33. № 9. P. 810-814.