

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМОЦИСТЕИНЕ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПУТЯХ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА



Шадманова Лола Абдужалиловна, Мирджураев Эльбек Миршавкатович, Бахадирова Муниса Анваровна, Акилов Джахангир Хабибуллаевич
Центр развития повышения квалификации медицинских работников МЗ РУз, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

ГОМОЦИСТЕИН ВА УНИНГ МЕТАБОЛИЗМИНИНГ БИОКИМЕВИЙ ЙЎЛЛАРИ ҲАҚИДАГИ ЗАМОНАВИЙ ҒОЯЛАР

Шадманова Лола Абдужалиловна, Мирджураев Эльбек Миршавкатович, Бахадирова Муниса Анваровна, Акилов Джахангир Хабибуллаевич
ЎзРесССВ Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

MODERN IDEAS ABOUT HOMOCYSTEINE AND BIOCHEMICAL PATHWAYS OF ITS METABOLISM

Shadmanova Lola Abdusalilovna, Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich, Bakhadirova Munisa Anvarovna, Akilov Jahangir Khabibullaevich
Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

e-mail: akilov.dj@gmail.com

Резюме. Атеросклероз ва гомоцистеин (ГЦ) ўртасидаги муносабатлар биринчи марта 1969 йилда намойиш этилган. ГЦ - бу муҳим аминокислоталар метиониндан (Мет) олинган олтингурут ўз ичига олган аминокислотадир. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) кейинчалик Алтсгеймер касаллиги, Паркинсон касаллиги, инсулт, юрак-қон томир касалликлари, остеопороз каби бир қанча ёшга боғлиқ патологияларда намоён бўлди. Бундан ташқари, ГЦ аорта аневризмаси, гипотирозидизм ва охири босқич буйрак касаллиги билан боғлиқ. Айланма ГЦ даражаси метионинни метаболизация қилувчи ферментлар, В6, В12 витаминлари ва фоллий кислотаси этишмовчилигидаги нуқсонлар ёки метионин билан бойитилган парҳезлар билан озикланиши тўғрисида ошшиши мумкин. Бундан ташқари, ҳозирда клиник амалиётда қўлланиладиган баъзи фарматцевтика препаратлари, масалан, липидларни камайтирадиган ва антипаркинсоник дорилар ГЦ даражасини ошириши маълум. Фолат кислотаси, В6 ва В12 витаминлари қўшилиши бўйича тадқиқотлар ГЦ даражасининг пасайишини кўрсатди. ГЦ нинг саломатлик ва касаллик учун катта аҳамияти унинг тиббий адабиётларда тарқалиши билан кўрсатилган. Ўзгартирилиши мумкин бўлган хавф омил сифатида ГЦ фойдасига кучли далиллар мавжуд бўлса-да, ГЦ нинг соғлиқ учун оқибатлари ҳақида мунозаралар ҳали ҳам давом этмоқда. Ушбу шарҳ ГЦ метаболизмининг бир қанча муҳим жиҳатларига ва уларнинг саломатлик учун таъсирига қаратилган.

Калим сўзлар: гомоцистеин, метионин, гипергомоцистеинемия, яллигланиши, парҳез, асаб касалликлари.

Abstract. The relationship between arteriosclerosis and homocysteine (HC) was first demonstrated in 1969. HC is a sulfur-containing amino acid derived from the essential amino acid methionine (Met). Hyperhomocysteinemia (HHC) has subsequently been shown in several age-related pathologies such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, stroke, cardiovascular disease (CVD), osteoporosis. In addition, HC is associated with aortic aneurysm, hypothyroidism, and end stage kidney disease. Circulating HC levels may be increased due to defects in methionine metabolizing enzymes, vitamin B6, B12, and folic acid deficiencies, or feeding on methionine-fortified diets. In addition, some pharmaceuticals currently used in clinical practice, such as lipid-lowering and antiparkinsonian drugs, are known to increase HC levels. Studies on the addition of folic acid, vitamins B6 and B12 have shown a decrease in HC levels. The great importance of HC for health and disease is illustrated by its prevalence in the medical literature. Although there is compelling evidence in favor of HC as a modifiable risk factor, discussions about the health implications of HC are still ongoing. This review focuses on several important aspects of HC metabolism and their implications for health.

Key words: homocysteine, methionine, hyperhomocysteinemia, inflammation, diet, nervous diseases.

Актуальность: Гомоцистеин (Hcy) представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся при метаболизме метионина (Met) в цистеин (Cys). Гипергомоцистеинемия (HHcy), или повышенный уровень циркулирующего Hcy, обычно считается независимым фактором риска коронарного, церебрального и периферического атеросклероза [1]. Уровни Hcy могут повышаться при нарушении метаболизма Met, возникающем либо в результате мутации генов, кодирующих ферменты метаболизма Hcy, либо в результате дефицита некоторых витаминных кофакторов [2]. В дополнение к генетическим изменениям, дефициту витаминов и некоторым другим факторам окружающей среды, таким как повышенное потребление Met, известно, что некоторые лекарства, болезненное состояние, беременность и лактация способствуют вариациям уровней Hcy [3]. Также известно, что измененные механизмы клеточного экспорта повышают уровень Hcy [12]. В целом вклад одного только Hcy в пищу незначителен, учитывая его низкие уровни в большинстве пищевых продуктов; в основном получено из Met.

Уровень Hcy в сыворотке или плазме является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и это было продемонстрировано, в частности, у пациентов со значительным каротидным стенозом. Было показано, что HHcy после нагрузки Met был значительно выше у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом с сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов со сниженной активностью цистатионин-β-синтазы (CβS) [4]. Исследования показали, что общий уровень Hcy (tHcy) является сильным предиктором смертности у пациентов с ангиографически подтвержденным заболеванием коронарных артерий [20]. Сообщалось об ассоциации повышенного уровня Hcy в сыворотке с внезапной неожиданной смертью, особенно у пациентов с диабетом. Было показано, что в отсутствие других известных факторов риска HHcy стимулирует экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и E-селектина. Это приводит к увеличению адгезии моноцитов к эндотелию артерий и может в значительной степени способствовать развитию атеросклероза, способствуя инфильтрации моноцитов/макрофагов в стенку артерии.

Помимо дефектов ферментов метаболизма Hcy, которые передаются по наследству, HHcy также можно индуцировать экспериментально с помощью диетических манипуляций. К ним относятся обогащение рациона Met или обеднение рациона витаминами фолиевой кислоты, B6 или B12. Кроме того, исследования показали, что потребление мясных и молочных продуктов также может привести к увеличению уровня циркули-

рующего Hcy. В перекрестном исследовании с использованием изокалорийной диеты, но с различной концентрацией белка, Verhoef и его коллеги показали увеличение постпрандиального Hcy после потребления диеты с высоким содержанием белка; 4–4,5 г связанного с белком метионина/сутки [5].

Hcy повреждает клетки и ткани артерий, вызывая высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления и деления клеток. Кроме того, Hcy вызывает окислительный стресс, влияя на клеточное дыхание, что приводит к окислению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и других компонентов бляшек. Стамлер и его коллеги сообщили, что Hcy также противодействует сосудорасширяющим свойствам оксида азота (NO), образуя S-нитрозогомоцистеин, что приводит к эндотелиальной дисфункции, предшественнику атерогенеза. Полиморфизм гена MTHFR является основной причиной гипергомоцистеинемии (HHct), и от десяти до двадцати процентов гомозиготны по MTHFR 677C>T или 1298A>C [6]. Ген MTHFR расположен на хромосоме 1p36.3 и состоит из 11 экзонов. На сегодняшний день в этом гене обнаружено множество изменений последовательности ДНК; 677CT и 1298AC — самые известные из них. 677CT превращает аланин по аминокислоте 222 в валин, что приводит к снижению активности гена. По сравнению с генотипом CC генотип TT проявлял только 10-20% активности гена. При этом генотип CT имел 60% функции гена [1]. 1298AC заменяет глутамат в аминокислоте 249 на аланин. Следовательно, нарушаются активность и термостабильность гена MTHFR. Витамины B6 и B12, а также фолиевая кислота играют жизненно важную роль во влиянии на функциональность Hct. Сообщается, что фолиевая кислота улучшала эффективность рассеянного склероза, который зависел от витамина B12 для преобразования Hct в метионин [4]. Кроме того, Hct связан с метаболизмом липидов, хотя точный подчеркивающий механизм не ясен. Исследования показали, что HHct приводит к гипометилированию и скоплению жира в тканях [5]. Таким образом, плохой сбалансированный рацион и малоподвижный образ жизни могут привести к ГГКТ и ожирению.

Многочисленные факторы вызывают HHct, включая генетические дефекты, недостаток фолиевой кислоты, дефицит витаминов B6 и B12, гипотиреоз, лекарственные препараты, старение и почечную дисфункцию. HHct соответствует более 15 ммоль/л натощак или более 51 ммоль/л после введения метионина у небеременных женщин. И оба данных превышают 97,5-й перцентиль. Повышение Hct в периферической крови может приводить к сосудистым заболеваниям, дисфункции коронарных артерий, атеросклеротическим изме-

нениям и эмболическим заболеваниям. Производство оксида азота (NO) и простациклина может быть факторами, которые заставляют ННст вести к тромбозу, который запускает процесс коагуляции, что в конечном итоге приводит к повреждению эндотелия. Исследования показали, что Нст может снижать утилизационную активность NO, усиливать окислительный стресс, способствовать пролиферации гладких клеток сосудов и увеличивать количество воспалительных цитокинов, продуцируемых сосудистыми эндотелиальными клетками.

По сравнению с небеременными женщинами уровень Нст ниже при нормальной беременности. Более низкий уровень Нст обусловлен гемодилуцией, вызванной увеличением объема крови и повышенной скоростью клубочковой фильтрации, а плод может поглощать часть Нст во время беременности. Уровень Нст снижается на ранних сроках беременности; она достигает наименьшего значения во втором триместре; после этого он неуклонно увеличивается на поздних сроках беременности, пока не достигнет уровня ранних сроков беременности [7]. Нормальные значения Нст при беременности следующие: 3,9–7,3 ммоль/л до 16 нед гестации, 3,5–5,3 ммоль/л от 20 до 24 нед гестации и 3,3–7,5 ммоль/л после 36 нед гестации. В таблице 1 показаны уровни Нст на разных стадиях нормальной беременности, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях. Несмотря на то, что значение Нст на поздних сроках беременности меньше, чем до беременности, беременные женщины более подвержены нарушениям ННст [30]. ННст способствует образованию свободных радикалов перекиси водорода и супероксида. Эти неблагоприятные факторы приведут к окислительному повреждению эндотелиальных клеток, уменьшению кровеносных сосудов в ворсинках и снижению кровообращения на границе между матерью и плодом и, в конечном счете, приведут к ухудшению исходов у матери и новорожденного. Кроме того, ННст способствует клеточному апоптозу, который вызывает дисфункцию трофобласта. ННст снижает NO, выделяемый эндотелиальными клетками, вызывает накопление тромбоцитов и способствует тромбозу, что, в свою очередь, влияет на плацентарную перфузию.

Повышенный уровень общего гомоцистеина в плазме (tHcy) был связан в перекрестных и проспективных исследованиях с более чем 100 заболеваниями, синдромами или исходами. В соответствии с соглашением мы используем аббревиатуру tHcy для обозначения общего гомоцистеина в плазме или сыворотке, который включает следующие формы: свободный гомоцистеин (тиол), гомоцистеин (дисульфид), смешанные дисульфиды и связанный с белком гомоцистеин (связанный с остатками цистеина в белках). (Обра-

тите внимание, что гомоцистеин, связанный с азотом в лизиновых остатках белков (N-гомоцистеинилирование), не входит в это определение.) Диапазон заболеваний поразителен и, вероятно, беспрецедентен для фактора риска или биомаркера. Ассоциации не устанавливают причинно-следственную связь, не говоря уже о том, что tHcy является единственной причиной, но они порождают гипотезу о том, что для каждого заболевания повышенный tHcy, отражающий повышенный внутри- и внеклеточный уровень гомоцистеина, может быть одной из компонентных причин при многофакторном заболевании. [8]. Поскольку большинство заболеваний имеют несколько причин, неудивительно, что различные факторы могут взаимодействовать: хорошим примером этого является синергетический эффект повышенного уровня tHcy и гипертонии на риск сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта. Альтернативная точка зрения состоит в том, что tHcy является просто биомаркером другой причины или причин; например, было высказано предположение, что повышенный уровень tHcy может быть маркером плохого образа жизни или нарушения функции почек. Обе точки зрения верны: для некоторых заболеваний гомоцистеин действительно может быть «компонентной причиной», но повышенный уровень гомоцистеина может также быть биомаркером других причин того же заболевания, таких как нарушение метилирования, нарушение статуса витамина В или повышенный уровень последующие продукты, такие как цистеин. Поскольку содержание витаминов группы В (фолиевой кислоты, витаминов В6, В12 и В2) сильно влияет на концентрацию tHcy, ключевой вопрос заключается в следующем: являются ли заболевания, связанные с повышенным tHcy, вызванными самим гомоцистеином или они вызваны низким уровнем одного или нескольких витаминов группы В? Испытания, в которых витамины группы В вводили для снижения tHcy, не могут сами по себе ответить на этот вопрос, но они позволяют нам проверить стратегии профилактики заболеваний, что будет основной темой, которая будет обсуждаться ниже.

HCys получают биохимическим синтезом из деметилирования метионина (Met) и проходят три последовательных этапа. Во-первых, АТФ-L-метионин-S-аденозилтрансфераза (MAT) с помощью АТФ переносит в Met аденозильную часть, что приводит к образованию S-аденозил-L-метионина (AdoMet или SAM). На втором этапе универсальный донор метила SAM участвует в реакции трансметилирования с несколькими акцепторами метильных групп, такими как ДНК, РНК, белки и липиды, с особым участием в образовании креатина. Полученное соединение S-аденозилгомоцистеин (AdoHCys или SAH), ли-

шенное метильной группы, впоследствии расщепляется до HСys и аденозина гидролазой S-аденозилгомоцистеина. Эта реакция обратима, хотя термодинамическое равновесие благоприятствует синтезу AdoHСys, поскольку и HСys, и аденозин обычно быстро удаляются, что приводит к развитию реакции в сторону гидролиза [9].

Таким образом, полученный HСys может метаболизироваться посредством двух реакций: транссульфурации или реметилирования. Первый направляет HСys к образованию цистеина (Cys) посредством конденсации с серином, получая в качестве промежуточного продукта цистатионин, который, в свою очередь, расщепляется на Cys и альфа-оксобутират. Реакция конденсации катализируется цистатионин-β-синтазой (CβS), для работы которой необходим кофактор витамина B6, после чего следует катализ, осуществляемый γ-цистатионазой. Альтернативно, метионинсинтаза (МС), используя витамин B12 в качестве кофактора, катализирует реакцию повторного метилирования, восстанавливая Met путем переноса метильной группы от 5-N-метилтетрагидрофолата (5-метил-ТГФ) к HСys (11). 5-N-метил-ТГФ является основным источником метильных групп для повторного метилирования HСys, хотя, в зависимости от органа тела, бетаин через вовлеченный фермент, бетаингомоцистеинметилтрансферазу (BHMT), также может действовать как метильная группа. доноры. Путь бетаина в основном ограничен печенью и почками, в которых в первую очередь экспрессируется BHMT, а бетаин является промежуточным продуктом окисления холина [10].

Согласно недавним исследованиям, Hct был связан с многочисленными осложнениями беременности, включая привычное невынашивание беременности (ПНВ), преэклампсию (ПЭ), преждевременные роды, отслойку плаценты, задержка роста плода (ЗРП) и гестационный сахарный диабет (ГСД). Однако ряду этих выводов не хватает согласованности. Клинически многие практикующие врачи игнорируют обнаружение Hct, главным образом потому, что им не хватает понимания его роли во время беременности. Этот обзор направлен на рассмотрение хода исследований Hct и связанных с ним осложнений беременности; проделанная работа помогает акушерам повысить вероятность положительного исхода при осложнениях беременности. Два независимых исследователя провели поиск статей в PubMed со следующими медицинскими предметными заголовками (MeSH): «гомоцистеин», «привычные невынашивания беременности», «привычные выкидыши», «преэклампсия», «отслойка плаценты», «задержка роста плода», «гестационный сахарный диабет» или «беременность». Все

статьи были опубликованы на английском языке с января 1998 г. по ноябрь 2020 г.

В качестве альтернативы, HСys может быть ошибочно циклизован, что приводит к образованию гомоцистеинтиолактона (HTL), который является токсичным промежуточным продуктом. Этот результат является результатом неправильной реакции метионил-тРНК-синтазы, которая связывается с HСys, а не с Met, вероятно, из-за гомологии в их структуре. Ошибки биосинтеза в любом случае немедленно исправляются, приводя к образованию циклического интермедиата HСys (HTL).

Хотя Hcy ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими возрастными патологиями, вопрос о том, является ли он следствием или причинным фактором, является предметом интенсивных дискуссий. Отрицательные результаты интервенционных исследований с терапией витамином В поставили под сомнение роль Hcy в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, что привело к противоречиям в отношении Hcy. Чтобы еще больше усложнить это, некоторые интервенционные исследования с фолиевой кислотой и витаминами группы В показали снижение уровня Hcy, но не патологии, однако они встретили критику в дизайне исследования, включая продолжительность и недостаточное количество субъектов. Утверждается, что исследования по снижению уровня гемоглобина были недостаточно мощными, а продолжительность последующего наблюдения была недостаточно продолжительной; соображение в значительной степени игнорируется. Интересно, что в метаанализе влияния витаминов группы В на инсульт Ван и его коллеги исследовали разницу в результатах наблюдения в течение менее 36 месяцев и более 36 месяцев. Они продемонстрировали статистически значимое снижение на 29% в исследованиях с периодом наблюдения не менее 36 месяцев, чего нельзя было увидеть в краткосрочных исследованиях. Несколько исследований по добавлению фолиевой кислоты для снижения уровня гемоглобина не рассматривали возможные побочные эффекты неметаболизированной фолиевой кислоты (особенно при приеме в больших дозах). Фолиевая кислота, используемая для пищевых добавок, должна быть восстановлена до тетрагидрофолата, что требует замены 1-углерода для запуска процесса метилирования. Кроме того, утверждается, что положительный эффект снижения Hcy витаминами группы В может зависеть от стадии заболевания. Там, где при отсутствии атеросклеротических поражений снижение Hcy может быть полезным, у пожилых пациентов со значительными атеросклеротическими поражениями витамины группы В вполне могут нейтрализовать преимущества снижения Hcy. Ограничение продолжи-

тельности вмешательства для снижения ГЦ и родственной патологии, особенно тех, которые развиваются и прогрессируют в течение нескольких лет, например, атеросклероза, может зависеть от тяжести ГЦ. Вместо того, чтобы отказываться от связи Нсу с ССЗ, пересмотр интервенционных подходов и интерпретация данных, вероятно, могут помочь в лучшем понимании значимости Нсу для ССЗ.

Литература:

1. Kumar, Avinash et al. "The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health." *Nutrition & metabolism* vol. 14 78. 22 Dec. 2017, doi:10.1186/s12986-017-0233-z
2. Ganguly, Paul, and Sreyoshi Fatima Alam. "Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease." *Nutrition journal* vol. 14 6. 10 Jan. 2015, doi:10.1186/1475-2891-14-6
3. Xueting Cui, Jieshi Xu, Mingli Liu, Guocheng Ren, Yunfeng Cao. (2022) Establishment_of_reference_intervals_of_homocysteine,_cysteine,_and_methionine_in_apparently_healthy_Chinese_adults. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 82:3, pages 232-237.
4. Mengying Wang, Xiaoshan Liang, Qiang Zhang, Suhui Luo, Huan Liu, Xuan Wang, Na Sai, Xumei Zhang. (2022) Homocysteine_can_aggravate_depressive_like_behaviors_in_a_middle_cerebral_artery_occlusion/reperfusion_rat_model:_a_possible_role_for_NMDARs-mediated_synaptic_alterations. *Nutritional Neuroscience* 0:0, pages 1-13.
5. Chuce Dai at al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. Volume 2021 |Article ID 6652231 | <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
6. S. Long and J. Goldblatt, "MTHFR genetic testing: controversy and clinical implications," *Australian Family Physician*, vol. 45, no. 4, pp. 237–240, 2016.
7. A. D. Smith, H. Refsum. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. Volume 290, Issue 4 October 2021. Pages 826-854
8. Caterina Tinelli at al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front. Nutr.*, 24 April 2019 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00049>

9. Pooja R.Mandaviya at al. Homocysteine and DNA methylation: A review of animal and human literature. *Molecular Genetics and Metabolism* Volume 113, Issue 4, December 2014, Pages 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.006>
10. Koklesova, L., Mazurakova, A., Samec, M. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA Journal* 12, 477–505 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00263-0>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМОЦИСТЕИНЕ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПУТЯХ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА

Шадманова Л.А., Мирджурев Э.М., Бахадирова М.А., Акилов Дж.Х.

Резюме. Связь между атеросклерозом и гомоцистеином (ГЦ) была впервые продемонстрирована в 1969 году. ГЦ представляет собой серосодержащую аминокислоту, полученную из незаменимой аминокислоты метионина (Met). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) впоследствии была показана при нескольких возрастных патологиях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инсульт, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз. Кроме того, ГЦ связан с аневризмой аорты, гипотиреозом и заболеванием конечной стадии почек. Уровни циркулирующего ГЦ могут быть увеличены из-за дефектов ферментов метаболизма метионина, дефицита витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты или кормления рационами, обогащенными метионином. Кроме того, известно, что некоторые фармацевтические препараты, применяемые в настоящее время в клинической практике, такие как гиполлипидемические и противопаркинсонические препараты, повышают уровень ГЦ. Исследования по добавлению фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12 показали снижение уровня ГЦ. Огромное значение ГЦ для здоровья и болезней иллюстрируется его распространенностью в медицинской литературе. Хотя есть убедительные данные в пользу ГЦ как изменяемого фактора риска, дискуссии о значении ГГЦ на здоровье все еще продолжаются. Настоящий обзор сосредоточен на нескольких важных аспектах метаболизма ГЦ и их значения для здоровья.

Ключевые слова: гомоцистеин, метионин, гипергомоцистеинемия, воспаление, диета, нервные заболевания.