

O.N. Antosyuk* – Candidate of Sciences (Biology)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

antosuk-olga@mail.ru

УДК: 577.112.386.5

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА КАК ФАКТОР РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Магон Мария Романовна, Кутлуярова Алина Ринатовна, Кривцова Инна Павловна

Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Исследованиями в течение последних лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** – проанализировать основные причины и проявления нарушения метаболизма гомоцистеина. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций по влиянию гипергомоцистеинемии на биохимические процессы в организме, механизмы развития метаболических и патоморфологических нарушений. **Результаты.** Обобщены сведения о клеточном метаболизме гомоцистеина, а также известные данные о механизмах развития гипергомоцистеинемии и увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, осложнений во время беременности, дефектов развития плода, псориаза, канцерогенеза. **Выводы.** Нарушение метаболизма гомоцистеина является фактором риска развития метаболических и патоморфологических нарушений при различных заболеваниях.

Ключевые слова: метаболизм гомоцистеина, гипергомоцистеинемия, фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

IMPAIRED METABOLISM OF HOMOCYSTEINE AS A RISK FACTOR FOR DISEASES

Magon Maria Romanovna, Kutluyarova Alina Rinatovna, Krivtsova Inna Pavlovna

Department of Biochemistry

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Research in recent years has established that homocysteine is a ranked independent risk factor for cardiovascular diseases. **The aim of the study** is to analyze the main causes and manifestations of homocysteine metabolism disorders. **Material and methods.** An analysis of publications on the effect of hyperhomocysteinemia on biochemical processes in the body, mechanisms of development of metabolic and pathomorphological disorders was carried out. **Results.** Information on the cellular metabolism of homocysteine is summarized, as well as known data on the mechanisms of development of hyperhomocysteinemia and the increased risk of cardiovascular and neurodegenerative diseases, complications during pregnancy, fetal development defects, psoriasis, and carcinogenesis. **Conclusion.** Impaired homocysteine metabolism is a risk factor for the development of metabolic and pathomorphological disorders in various diseases.

Keywords: homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia, risk factor for cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями в течение последних лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – проанализировать основные причины и проявления нарушения метаболизма гомоцистеина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций по влиянию гипергомоцистеинемии на биохимические процессы в организме, механизмы развития метаболических и патоморфологических нарушений.

Гомоцистеин – непротеиногенная аминокислота, которая образуется в реакциях промежуточного обмена метионина [1]. Метаболизм гомоцистеина осуществляется в печени двумя путями: транссульфирования и метилирования. Ключевое значение в метаболизме гомоцистеина имеют три фермента: метионинсинтаза, бетаин-гомоцистеин-

метилтрансфераза, цистатионин-β-синтаза. Кофакторами ферментов, участвующих в данных реакциях, выступают витамины: В6, В12, фолиевая кислота. Гомоцистеин образуется при деметилировании метионина при участии АТФ, который переходит в S-аденизилметионин (SAM - «активный метионин»). SAM является главным источником метильных групп в организме, которые необходимы для синтеза таких важных соединений, как: пуриновые и пиримидиновые основания, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты, креатинин, фосфатидилохолин, мелатонин, миелин, катехоламины, а также некоторые нейротрансмитеры. Поскольку гомоцистеин образуется на перекресте метаболических путей, его дальнейшие преобразования могут протекать в направлении восстановления метионина (реакция трансметилирования) или по пути синтеза цистеина (реакция транссульфурации) в зависимости от энергетических потребностей организма. Гомоцистеин не поступает с пищей, не является витамином и не входит в состав белков организма человека. Физиологическая роль гомоцистеина заключается в поддержании на постоянном уровне содержания метионина, необходимого в реакциях метилирования, а также для синтеза цистеина, являющегося структурным компонентом глутатиона и источником сульфидов. Кроме того, гомоцистеин участвует в реакциях синтеза α-кетобутирата, предшественника сукцинил КоА – метаболита цикла Кребса [1, 5, 16].

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у здоровых людей поддерживается на низком уровне. Около 80% гомоцистеина в плазме крови находится в связанном состоянии с белками и в норме колеблется в пределах 5-14 ммоль/л [2, 4]. Гипергомоцистеинемия – состояние, при котором уровень гомоцистеина в крови повышен.

Гипергомоцистеинемия может возникнуть из-за увеличенной скорости образования гомоцистеина, нарушения процессов транссульфурирования, замедления реметилирования метионина, применения противосудорожных средств, введения антагониста фолиевой кислоты – метатрексата, изменений в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы – 2, а также из-за пищевой нагрузки метионином [1, 2, 4, 5, 6, 7, 10]. Основные причины увеличения уровня гомоцистеина можно условно разделить на генетические или наследственные и приобретенные или ненаследственные. Среди генетических причин выделяется аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к недостаточности фермента цистатионин-β-синтазы. Дефект этого фермента нарушает превращение гомоцистеина в цистатионин, что вызывает резкое увеличение уровня гомоцистеина в крови — более 100 мкмоль/л. Клинически данное нарушение проявляется атеротромботическими изменениями сосудов, ранним остеопорозом, умственной отсталостью и подвывихом хрусталика. Частота встречаемости этой патологии в популяции составляет 1 случай на 335 тыс. человек. К 30 годам примерно половина пациентов переносит хотя бы один тромбэмболический инцидент. Более распространены полиморфизмы в фолатном цикле [3, 4]. Замены одного нуклеотида в генах цикла фолата приводят к уменьшению работы ферментов, ответственных за обработку гомоцистеина, что может вызвать повышенный уровень гомоцистеина в крови.

Причины гипергомоцистеинемии могут быть разнообразны: дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В (В2, В6, В12) в питании, недостаток витамина В12 из-за проблем с его усвоением в кишечнике (например, при заболеваниях ЖКТ или синдроме мальабсорбции), недостаточная функция щитовидной железы, курение, употребление алкоголя, избыточное употребление кофе, нарушения работы почек, применение определенных лекарств (включая противосудорожные, оральные контрацептивы, диуретики, иммуносупрессанты и противовоспалительные препараты), сидячий образ жизни и другие факторы. Недостаток фолиевой кислоты также может быть связан с диабетом и псориазом. Внешняя среда также играет роль, увеличивая уровень гомоцистеина в крови при дисбалансированном питании, когда потребляется много белков при недостаточном приеме витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты [1, 3, 4, 5, 8, 9].

Первое упоминание о состояниях, сопровождающихся повышенным содержанием гомоцистеина и его выведением с мочой, относится к 1962 году, когда были изучены дети с отклонениями в умственном развитии. Эти пациенты характеризуются фенотипом,

напоминающим синдром Марфана, проблемами со зрением и склонностью к тромбозам различной локализации, что может привести к преждевременной смерти. В конце 60-х годов американский патолог Мак Калли (Mc Cully) впервые предположил, что повышенный уровень гомоцистеина в крови может способствовать развитию атеросклероза. В это же время он описал обширные атеротромботические изменения у двух детей с гомоцистинурией.

В первом случае у ребенка в возрасте нескольких недель гомоцистинурия была вызвана дефицитом фермента N5-метилтетрагидрофолиевой метилтрансферазы, а во втором случае у ребенка в возрасте нескольких лет гомоцистинурия была связана с недостаточностью фермента β -цистатининсинтазы. В обоих случаях уровни метионина и цистотинина в крови различались, но уровень гомоцистеина был повышен. Эти данные позволили Mc Cully сделать вывод, что патоморфологические изменения, описанные им в обоих случаях, были результатом метаболических нарушений, а уровень гомоцистеина служил индикатором этих нарушений [4, 15].

В 1975 году была представлена концепция гомоцистеиновой теории развития атеросклероза, основанная на выявленном патогенном воздействии гомоцистеина на эндотелий. Повышенное содержание гомоцистеина нарушает работу эндотелия, способствуя увеличению толщины мышечного слоя сосудистой стенки. Гомоцистеин отрицательно влияет на процессы, регулирующие тонус сосудов, обмен липидов, а также систему свертывания крови. У пациентов с уровнем гомоцистеина в плазме крови выше 10,5 ммоль/л отмечается трехкратное увеличение толщины интимы артерий по сравнению с людьми, у которых содержание гомоцистеина составляет менее 5,88 ммоль/л [4,12,13].

Также описывается способность гомоцистеина взаимодействовать с определенной группой глутаматных рецепторов (NMDA-рецепторов), которые присутствуют на поверхности нейронов, кардиомиоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, мегакариоцитов и других типов клеток. Этот процесс сопровождается развитием оксидативного стресса, повреждением и гибелью клеток [3].

В настоящее время продолжается поиск новых причин развития и нарастания атеросклероза. Гипергомоцистеинемия вызывает метилизацию ДНК и окислительный стресс, оказывает повреждающее действие на нейроны и митохондрии, повышает риск развития тромбозов, оказывает выраженный цитотоксический эффект, что приводит к гибели клеток [3, 19, 20].

Гомоцистеин ингибирует экспрессию глутатионпероксидазы, что приводит к снижению уровня антиоксидантной защиты. Активные формы кислорода ускоренно связывают оксид азота, что приводит к снижению биодоступности последнего, что в свою очередь снижает атромбогенные свойства сосудистой стенки и способствует гиперагрегации тромбоцитов. Образование перекисей определяет токсичные свойства гомоцистеина на эндотелии сосудов и его прокоагулянтное действие: поврежденный эндотелий, обнаженные субэндотелиальные структуры и гладкомышечные клетки инициируют процессы агрегации тромбоцитов [13, 14, 16, 17, 18]. Протромботическое действие гомоцистеина реализуется через несколько механизмов. Он активирует XII и V факторы свертывания крови, усиливает экспрессию тканевого фактора, подавляет выработку тромбомодулина и способствует развитию резистентности к активированному протеину С [1, 4, 5, 8, 13, 14, 16].

В настоящее время хорошо изучена связь гипергомоцистеинемии с увеличенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений во время беременности (привычное невынашивание, гипертензивные расстройства), появлением определенных дефектов развития плода, нарушениями когнитивных функций, нейродегенеративными заболеваниями, псориазом, а также канцерогенезом [1,2,7]. У пациентов, перенесших инфаркт, отмечается повышение уровня плазменного гомоцистеина. Известно, что даже небольшое увеличение содержания гомоцистеина на 1 мкмоль/л связано с 10% риском развития сердечно-сосудистой патологии и увеличивает вероятность инсульта на 5,17%. У молодых пациентов, перенесших ишемический инсульт впервые, уровень гомоцистеина был значительно выше, чем у контрольной группы; гипергомоцистеинемия

выявлена у 18% детей, перенесших ишемический инсульт, что в 4,4 раза превышает ее распространенность в контрольной группе [16].

Последние исследования показали, что гомоцистеин является одним из основных факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, венозная тромбоэмболия и атеросклероз. Продолжаются научные исследования, изучающие влияние повышенного уровня гомоцистеина на возникновение мигрени у детей. Было выявлено, что нарушение функции эндотелия может быть одним из механизмов развития мигреней. Учитывая, что мигрень согласно Всемирной организации здравоохранения является фактором риска для церебральных инсультов, рекомендуется проведение обследования у пациентов с мигренью, особенно у тех, у кого нет эффекта от стандартного лечения, для определения уровня гомоцистеина и витаминов В6, В9 и В12 [3, 11, 12, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обобщены сведения о клеточном метаболизме гомоцистеина, а также известные данные о механизмах развития гипергомоцистеинемии и увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, осложнений во время беременности, дефектов развития плода псориаза, канцерогенеза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны механизмы развития и клиническое значение гипергомоцистеинемии, что объясняет необходимость определения и контроля уровня гомоцистеина.

ВЫВОДЫ

Нарушение метаболизма гомоцистеина является фактором риска развития метаболических и патоморфологических нарушений при различных заболеваниях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека / А. В. Бутенко. // Молодой ученый. — 2016. — № 1 (105). — С. 78-82.
2. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютин Н.Н. [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2020. - №4.
3. Гомоцистеинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста / Сабирова А.В., Волосников Д.К., Долинина А.Ф. [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. - №1.
4. Грабан А. Ю. Гипергомоцистеинемия независимый фактор риска атеросклероза / Грабан А. Ю., Рыглевич Д. // Вестник ВГМУ. – 2003. - №3. – С. 66-75.
5. Цыбиков, Н. Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н. Н. Цыбиков, Н. М. Цыбикова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471-481.
6. Гончарь М.А. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у подростков с артериальной гипертензией / М.А. Гончарь, Н.В. Коновалова // Здоровье ребенка. – 2013. - №3(46). – С. 67-71.
7. Плоцкий А.Р. Гомоцистеин и пороки развития плода/ А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов. – Гродно. – ГрГМУ, 2007. – 167 с.
8. Гомоцистеин, рак и онкотромбозы. / Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г. [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023 - №17(4). – С. 390–401.
9. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефриенко // Лаборатория. - 2002. - № 1. – 3 с.
10. Гомоцистеин и риск развития нефроцереброваскулярных заболеваний / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.]. // The scientific heritage. – 2020. - №50. – 29 с.
11. Мироненко Т.В. Диагностическое значение гомоцистеина и показателей липидного метаболизма у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта/ Т.В. Мироненко, Л.В. Яковлева. // Вестник Авиценны. – 2014. - №4. – 84 с.
12. Мухин Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Мухин Н.А. Моисеев С.В., Фомин В.В. // Клиническая медицина. - 2001. - № 6. – 7 с.
13. Шевченко, О. П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике / О. П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 11. – 25 с.
14. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркер остроты процесса? / Шмелева В. М., Смирнова О. А., Салтыкова Н. Б., [и др.]. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 4 (44). – 67 с.
15. McCully, K. S. Atherosclerosis, serum cholesterol and the homocysteine theory: a study of 194 consecutive autopsies. / K. S. McCully // The American journal of the medical sciences. – 1990. – Vol. 299, № 4. – P. 217–221.
16. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии / Львова О.А., Гусев В.В., Ковтун О.П. [и др.] // СМЖ. – 2013. - №3.
17. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / Шевченко О. В., Свистунов А. А., Бородулин В. Б. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. - №1.
18. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов у здорового населения / Кулюцина Е. Р., Татарченко И.П., Левашова О.А. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. - №2.

19. Рогозина А.С. Влияние антагонистов витамина К на уровне тромбинемии и гомоцистеина / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Медико-биологические науки. – 2014. – 66 с.
20. Филиппова О.А. Клинический случай реализации тромбозов у новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне наследственной тромбофилии / О.А. Филиппова, И.В. Вахлова, Н.Н. Кузнецов, [и др.]. // Уральский медицинский журнал. – 2022. - №3. – 100 с.

Сведения об авторах

М.Р. Магон – студент педиатрического факультета

А.Р. Кутлюярова* – студент педиатрического факультета

И.П. Кривцова – кандидат медицинских наук, старший преподаватель

Information about the authors

M.R. Magon – student of the Pediatric Faculty

A.R. Kutluyarova* – student of the Pediatric Faculty

I.P. Krivtsova – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

alya.kutluyarova@mail.ru

УДК: 612

СКЛОННЫ ЛИ СОВРЕМЕННЫЕ СТУДЕНТЫ СОХРАНЯТЬ СВОЕ ЗДОРОВЬЕ? ИССЛЕДОВАНИЕ БЫТОВЫХ СТЕРЕОТИПОВ СТУДЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ РЕЖИМА СНА И ПИТАНИЯ

Малкерова Дарья Викторовна, Табакова Любовь Андреевна, Соколова Стефания Ивановна,
Гилёва Ольга Борисовна

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Сон – это физиологическая потребность человека, точно такая же, как голод или жажда. Если лишить человека сна, то в конце концов он погибнет. Питание — это процесс поступления в организм и усвоения им веществ, необходимых для покрытия энергетических и пластических затрат, построения и возобновления частей его тела. Плохое самочувствие, усталость, дефицит витаминов – это одни из последствий некачественного питания современного человека. **Цель исследования** - изучить бытовые стереотипы студентов на примере режима сна и питания. **Материал и методы.** Проведён опрос среди студентов разных университетов по всей России и его анализ. Провели исследование с группой людей. **Результаты.** Обнаружено, что почти половина опрошенных 48,1% (52 студента) спит меньше рекомендованной суточной нормы в 7-9 часов, 35,2% (38 человек) участников исследования испытывают проблемы с концентрацией в течение дня. Половина опрошенных 56,5% (61 студент) не испытывают чувство голода по утрам, 80,6% (87 студентов) считает, что обед должен быть объемнее, чем завтрак, всего у 8,3% (9 человек) ответивших не возникает желания вечером перекусить. **Выводы.** Выявлено, что большая часть людей не соблюдает режим сна, из-за чего часто возникает упадок сил, энергии, повышается раздражительность и тревожность. Показано, что соблюдение правильного режима дня и питания способно значительно улучшить самочувствие испытуемых.

Ключевые слова: студенты, питание, сон, пищевые привычки, режим сна.

ARE MODERN STUDENTS INCLINED TO MAINTAIN THEIR HEALTH? THE STUDY OF EVERYDAY STEREOTYPES OF STUDENTS ON THE EXAMPLE OF SLEEP AND NUTRITION

Malkerova Darya Viktorovna, Tabakova Lyubov Andreevna, Sokolova Stefania Ivanovna, Gileva
Olga Borisovna

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Sleep is a physiological human need, just like hunger or thirst. If you deprive a person of sleep, then in the end he will die. Nutrition is the process of ingestion and assimilation of substances necessary for covering energy and plastic costs, building and renewing parts of his body. Poor health, fatigue, vitamin deficiency are some of the consequences of poor-quality nutrition of a modern person. **The aim of the study** is to study the effect of eating habits and sleep on the human body. **Material and methods.** A survey was conducted among students of various universities throughout Russia and its analysis. We conducted a study with a group of people. **Results.** It was found that almost half of the surveyed 48.1% (52 students) sleep less than the recommended daily norm at 7-9 hours, 35.2% (38 people) of the