

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 615.3:616

DOI 10.21685/2072-3032-2016-3-15

Д. А. Зобова, С. А. Козлов

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация.

В настоящее время проблема гипергомоцистеинемии является предметом интереса исследователей. Высокие концентрации гомоцистеина приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, играя значительную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, неврологических нарушений и т.д. На основании этого представляется особо актуальным обсудить проблемы гипергомоцистеинемии в аспекте акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, беременность.

D. A. Zobova, S. A. Kozlov

THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN PATHOGENESIS OF CERTAIN DISEASES

Abstract.

At the present time the problem of hyperhomocysteinemia is a subject of interest for researchers. High concentrations of homocysteine lead to the development of endothelial dysfunction, playing a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis, coronary heart disease, diabetes, neurological disorders, etc. On the basis thereof it is particularly relevant to discuss the problems of hyperhomocysteinemia in the aspect of obstetric and perinatal complications.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, pregnancy.

В современной медицине пристальное внимание уделяется обменным факторам, способным вызывать повреждение эндотелия. Нарушение функции эндотелия лежит в основе патогенеза заболеваний кардиоренального континуума, включая сердечно-сосудистые, неврологические, а также акушерско-гинекологические состояния [1–3]. Данные заболевания вызывают развитие ряда тяжелых осложнений, которые приводят к росту показателей смертности и инвалидизации. В настоящее время среди множества лабораторных маркеров дисфункции эндотелия одно из ведущих мест занимает гомоцистеин [2–4].

Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота, которая является гомологом аминокислоты цистеина и отличается на одну метиленовую группу. Как химическое производное ГЦ был описан в 1932 г. химиками Butz и Vigneaud в виде продукта, получаемого при реакции метионина кислот высокой кон-

центрации. В организм человека ГЦ попадает в виде метионина с белками животного происхождения. Избыток накопленного ГЦ в организме может обратно трансформироваться в метионин. Метаболизм ГЦ зависит от кофакторов – производных витаминов, таких как фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин, а также рибофлавин. Их дефицит может привести к развитию гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [1, 3, 5].

В 1960-х гг. врач McCully отметил связь высокого уровня ГЦ крови и заболеваний артерий. В 1962 г. было открыто заболевание, характеризующееся снижением уровня фермента цистатионинсинтазы, необходимого в метаболизме ГЦ. При данном состоянии наблюдается гомоцистеинурия, умственная отсталость, деформация костной системы. Интересен тот факт, что при таком заболевании наблюдается быстрое прогрессирование кардиологической патологии с поражением сосудов и высокой частотой тромбоэмболии, приводящее к ранней смерти в возрасте до 30 лет. Основываясь на данной концепции, в 1975 г. McCully предложил рассматривать ГЦ как один из важнейших факторов риска развития атеросклероза. Исследования последних лет подтверждают данные предположения и требуют более детального изучения этой проблемы [1, 6].

По данным различных авторов, показатель нормы уровня ГЦ крови колеблется в больших пределах. В одних источниках указан показатель 10–11 мкмоль/л. По данным других авторов, уровень ГЦ в плазме крови должен быть в пределах 5–15 мкмоль/л. При этом следует учесть, что концентрация ГЦ в крови в течение жизни имеет тенденцию к повышению, что связано со снижением экскреторной функции почечной системы. Так, по данным Centers for Disease Control and Prevention, США, нормальный уровень ГЦ у лиц в возрасте до 13 лет составляет около 5 мкмоль/л, в пубертатный период около 7 мкмоль/л, у взрослых лиц 5–12 мкмоль/л. Также отмечено, что у беременных женщин, как правило, уровень ГЦ несколько снижается, что связывают с увеличением объема циркулирующей крови. Современные исследования показывают, что рассматривая ГЦ как предиктор множества сосудистых заболеваний, следует в качестве «нижней» границы нормы считать более низкие показатели. Centers for Disease Control and Prevention, США, рекомендует значения для женщин моложе 60 лет – 4,5–8,1 мкмоль/л, для мужчин – 6,3–11,2 мкмоль/л [5, 7].

Термин «гипергомоцистеинемия» нельзя считать в полной степени правомерным, так как точные количественные показатели данного состояния отсутствуют. Считают, что для диагностики такого состояния необходимо превышение показателя более 15 мкмоль/л. Концентрация ГЦ в плазме крови до 30 мкмоль/л говорит об умеренной ГГЦ, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой ГГЦ.

Умеренная ГГЦ развивается при тяжелых формах нарушения функции почек, при выраженным недостатке фолатов [7, 8].

ГГЦ может иметь наследственный характер. Одним из вариантов является дефект гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. При гетерозиготном варианте 677СТ активность фермента уменьшается на 30 %, при гомозиготном – на 70 %, что на фоне снижения пищевого приема фолатов приводит к ГГЦ [4, 5]. Гомозиготный вариант для генных мутаций MTHFR явля-

ется наиболее распространенной причиной роста ГЦ плазмы крови. Гомозиготность MTHFR C977T и A1298C полиморфизмов присутствует у 10–16 % и 4–6 % европейцев соответственно [9–11].

Исследователи рекомендуют указывать точный количественный показатель ГЦ для правильной диагностики состояния в каждой конкретной ситуации с учетом возрастной категории и анамнестических данных. Это свидетельствует о необходимости дополнительного изучения вопроса количественной характеристики ГГЦ [10].

Роль ГЦ в развитии эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная выстилка является регулятором процессов гемостаза, сосудистого тонуса, миграции клеток крови. При развитии эндотелиальной дисфункции происходит нарушение микрогемодинамики в различных органах и тканях. Высокий уровень ГЦ ведет к развитию дисфункции, повышая количество апоптозов и ускоряя процессы старения клеток эндотелия [12]. ГЦ оказывает действие прокоагулянта, подавляя активность антитромбина III и гепарина, что приводит к повышению активности тромбина. Все это ведет к увеличению риска разрыва атеросклеротической бляшки и развитию тромбоза [12–14].

В результате исследования системы гемостаза пациентов с ГГЦ без клинических проявлений В. М. Шмелевой и соавторами (2010) были доказаны проагрегантные свойства высокой концентрации ГЦ. При этом преобладали процессы фибринолиза, тормозилось повышение активности естественных антикоагулянтов [4, 15, 16]. Также ГЦ оказывает влияние на образование оксида азота, снижая чувствительность тканей к данному веществу. ГГЦ приводит к снижению биологической доступности и ингибированию эффектов оксида азота. Этот факт объясняет снижение сосудорасширяющего эффекта NO-содержащих препаратов, используемых в кардиологической практике [17–19]. Кроме того, ГГЦ ведет к прогрессированию атеросклероза в связи с усилением пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В эксперименте было доказано прогрессирование атеросклеротических процессов у животных с генетической предрасположенностью. Однако данный процесс можно замедлить при приеме витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты [19]. В исследовании на мышах с генетическими нарушениями обмена, приводящими к ГГЦ, на фоне обычного питания в течение 60 дней образуются фиброзные бляшки, а через 90 дней развивается гиперхолестеринемия. Если этих животных кормить пищей, богатой метионином и обедненной витаминами группы В, атеросклеротические бляшки у них развиваются в более короткие сроки и с более серьезными поражениями сосудов [19, 20].

В ряде работ были представлены данные, что толщина слоя интимы-меди зависит от уровня ГЦ в крови обследуемых. Установлена достоверная связь между концентрацией ГЦ и смертностью у пациентов с ангиографически доказанными заболеваниями коронарных артерий [20–22]. Косвенным подтверждением данного факта являются сведения о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с ГГЦ, а прием витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты приводит к снижению такого показателя [23, 24].

Роль ГЦ в развитии экстрагенитальных заболеваний

Во Фрамингемском исследовании (1996) была обнаружена прямая зависимость между высокими цифрами ГЦ крови и увеличением вероятности заболеваний кардиоренального континуума. Это стало основой гомоцистеиновой теории атеросклероза [21, 25, 26].

В объемном исследовании С. Bousheu и соавторы (2003) выявили, что при повышении концентрации ГЦ на 5 мкмоль/л увеличивается риск инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения на 33 %, как и при повышении холестерина на 0,5 мкмоль/л [21, 27, 28]. Blacher и соавторы (2002) в своих работах приводят данные о том, что ГЦ является независимым предиктором высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сравнивая его по степени значимости с С-реактивным белком и систолическим давлением [20–22]. J. Kark и соавт. (1999) в своем исследовании показали, что для умерших от сердечно-сосудистых состояний характерен высокий уровень ГЦ крови [28–30].

В последние 30 лет проведены исследования ГЦ крови при сахарном диабете. В ряде работ выявлена следующая закономерность: при сочетании сахарного диабета и ГГЦ риск развития сердечно-сосудистых состояний увеличивается в 1,6 раза, а летального исхода в течение 5 лет – в 2,5 раза [1, 29, 31, 32]. Высокие цифры ГЦ крови имеют прямую связь с развитием диабетической нефропатии. ГГЦ часто выявляют у больных нефропатией в период почечной недостаточности. Роль ГГЦ в развитии макроангиопатии и микро-сосудистых осложнений считают доказанным фактом. В одном из исследований ГГЦ рассматривают как фактор риска развития диабетической ретинопатии [1, 32, 33]. Современные исследователи не пришли к однозначному выводу: является ГГЦ причиной сосудистых осложнений при сахарном диабете или развивается как следствие патологического процесса. В любом случае, высокий уровень ГЦ следует рассматривать как фактор, способствующий прогрессированию сосудистых расстройств [1, 32, 34].

В экспериментальных исследованиях выявлено прямое нейротоксическое действие повышенной концентрации ГЦ на нейроны гиппокампа и коры, а также негативное влияние ГГЦ на сосуды головного мозга, что существенно повышает риск развития церебрально-перфузионных нарушений [27, 28, 35, 36]. Обзор обсервационных исследований, включающий анализ историй болезни более 16 тыс. пациентов, показал, что повышение уровня ГЦ на 25 % ассоциируется с увеличением риска развития инсульта на 19 %. В ряде исследований выявлена связь уровня ГЦ и подтипа ишемического инсульта [21, 28, 35, 37].

Исследования И. С. Зозули и соавторов (2011) показали постепенное увеличение ГЦ в плазме от острого периода инсульта к стадии последствий. Однако патогенетического обоснования данного состояния в современных источниках пока не представлено [21, 35, 36].

В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь ГГЦ и перенесенного ишемического инсульта у детей [37–40]. Уровень ГЦ в крови до 14,0 мкмоль/л приводит к увеличению риска возникновения болезни Альцгеймера у людей пожилого возраста [39]. Также ГГЦ имеет прямую взаимосвязь с когнитивными расстройствами у лиц старше 60 лет [17, 39]. В некото-

рых работах показано, что ГГЦ выявляется более чем у 50 % пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной деменцией [7, 38, 39].

В литературе описаны случаи развития ГГЦ у пациентов после трансплантации почек [3, 40]. Практически всегда возрастает ГЦ на конечной стадии почечных заболеваний: большинство пациентов на диализе (>85 %) демонстрируют умеренную степень ГГЦ [3, 23, 40].

Гомоцистеин и беременность

Эндотелиальная дисфункция при патологических состояниях в период беременности, таких как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность и др., характеризуется изменением продукции эндотелиальных факторов в фетоплацентарной системе. При физиологически протекающей беременности уровень ГЦ крови снижается практически в два раза, причем в первом триместре более чем на 30 %, достигая наименьшего значения в конце второго триместра [12, 41]. Такое снижение может быть связано с увеличением объема циркулирующей крови, ростом гломерулярной фильтрации, гормональными изменениями. Но в случае повышения уровня ГЦ до 7–8 мкмоль/л (т.е. нормальной концентрации в крови у женщины репродуктивного возраста) вероятно развитие осложнений беременности [41].

Избыток ГЦ в крови не только вызывает повреждение эндотелия, но и увеличивает свертываемость крови за счет прямого воздействия на протромботические факторы. Микротромбообразование ведет к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и невынашиванию беременности. Кроме того, ввиду повреждения эндотелия маточных сосудов, как правило, развиваются плацентарные нарушения, которые приводят к гипоксии и гипотрофии плода. Это впоследствии ведет к низкой массе тела при рождении, сложностям периода новорожденности [42]. Нарушение эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий может привести к преждевременной отслойке плаценты. В одном из исследований доказано, что отслойка плаценты развивается на фоне развития выраженной дисфункции эндотелия в фетоплацентарном комплексе, что сопровождается повышением в крови эндотелиальных маркеров (эндотелина 1 в 1,3 раза, сосудисто-эндотелиального фактора роста – в 1,5 раза) [2, 21, 43]. По результатам ряда исследований, вероятность развития преэклампсии при ГГЦ повышена в 13,5 раза. При этом имеется прямая зависимость концентрации ГЦ от тяжести заболевания. Однако требуются исследования, направленные на определение количественных показателей ГЦ в аспекте преэклампсии [41, 43].

В современных источниках все чаще как независимый фактор невынашивания беременности фигурируют полиморфные варианты гена MTHFR. Эти данные были подтверждены при исследовании среди азиатского населения [44, 45]. В ходе исследования, проведенного в институте здравоохранения Мексики, было выявлено повышение вероятности потери плода при наличии генотипа 677ТТ или 1298АС у матери [46, 47]. Австрийские ученые указали роль полиморфизма С677Т как генетического маркера невынашивания при обследовании 1675 пациенток с осложнениями беременности в виде преэклампсии, преждевременных родов или задержки внутриутробного развития плода. В Центре планирования семьи и репродукции г. Москвы также проводились подобные обследования, в которых выявлено,

что гомозиготный вариант аллеля 677T ведет только к развитию тромботического состояния [41, 46].

По мнению Ocal (2012), низкая концентрация ГЦ в фолликулярной жидкости увеличивает вероятность наступления беременности при искусственном оплодотворении [46].

ГЦ – одна из причин развития дефекта нервной трубки плода. Это связано с тем, что ГЦ легко проникает через плацентарную систему, оказывая эмбриотоксическое действие, в частности, поражая нервную ткань плода. Это приводит к дегенерации заднебоковых столбов спинного мозга и рождению детей с пороками нервной трубки (Spina bifida, синдром Денди-Уокера, спинно-мозговые грыжи). Данные состояния плода, как правило, имеют плохой прогноз: высокие показатели инвалидизации и летальности. Интересен факт, что первые литературные данные по вопросу пороков нервной трубки плода относятся к концу XVIII в., когда датская акушерка в своих заметках отметила увеличение количества детей с пороками нервной системы после неурожайных годов и ростом этой патологии среди семей с низким материальным достатком [48–50].

Многие авторы считают, что ГЦ и его производное – гомоцистеинтиолактон, нарушают процессы апоптоза – основного механизма формирования полостей и конфигурации органов у плода (возникновение расщелин лица и твердого неба [2]), влияют на процесс миграции нейронов, снижают синтез ферментов-антиоксидантов [51, 52].

Японские ученые приводят данные в отношении дефицита фолатов. Они связывают увеличение частоты встречаемости болезни Дауна с повышенным уровнем ГЦ в плазме крови у обследуемых ими женщин [28]. Интересен факт, что в США с 1998 г. согласно постановлению правительства злаковые продукты обогащают фолиевой кислотой [29]. По современным данным, для предотвращения развития пороков плода в рамках профилактики необходим прием фолатов. Предложены различные пути реализации фолатной терапии, однако до сих пор, по статистическим данным, ежегодно в мире рождается 500 000 детей с пороками, ассоциированными с повышенным уровнем ГЦ [51, 53].

Следует отметить, что для адекватной коррекции фолатного цикла необходимо применение фолиевой кислоты в комплексе с витаминами В₁₂, В₆, В₂, а также никотиновой кислотой. При изолированном приеме фолатов происходит резкое истощение запасов витаминов группы В с развитием клинической картины соответствующих авитаминозов [30]. Кроме того, возможно развитие дефицита фолиевой кислоты у детей в первые месяцы жизни при грудном вскармливании, если мать курит. В 2008 г. Sturm и соавторы описали случай госпитализации пятимесячного ребенка из-за выраженного дефицита витамина В₁₂. Состояние ребенка нормализовалось после парентерального введения витамина В₁₂ матери и продолжении грудного вскармливания [10, 44, 53].

Вопрос о дозировке фолиевой кислоты и сопутствующих витаминов до сих пор остается предметом дискуссий и требует дополнительного изучения. В одном из исследований было показано, что при приеме фолиевой кислоты в дозе 800 мкг/сут уровень фолатов в эритроцитах, обеспечивающий максимальный защитный эффект – 906 нМ/л, достигается в течение одного месяца, при применении 400 мкг фолатов в сутки необходим срок вдвое больше [10].

Большинство авторов уверены, что к моменту формирования нервной трубки организм женщины должен в достаточной мере содержать фолаты. В этой связи многие авторы рекомендуют прием препаратов фолиевой кислоты в период прекоцепции, так как процессы нейруляции происходят от 21 до 28 дня внутриутробного развития [48].

С целью диагностики ГГЦ дополнительному обследованию подлежат:

- женщины с репродуктивными потерями в период прегравидарной подготовки;
- лица с семейным анамнезом возникновения инфарктов миокарда и инсультов в возрасте до 40 лет;
- пациенты с ишемической болезнью сердца;
- пациенты с эпизодами тромбоза в прошлом;
- пациенты, которые перенесли операцию на желудке, имеющие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта [50, 51].

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. ГЦ является важнейшим предиктором патологических состояний в организме, так как ведет к развитию эндотелиальной дисфункции и микротромбообразованию. Велика роль ГЦ в патогенезе атеросклероза, а впоследствии ишемической болезни сердца, сахарного диабета и т.д.
2. ГЦ может вызвать развитие ряда тяжелых осложнений беременности, а также приводить к рождению детей с различными пороками развития.
3. Ввиду неоднозначности результатов мировых исследований о возможностях снижения степени ГГЦ при применении витаминов группы В, до сих пор остается открытым вопрос об оптимальных дозировках фолиевой кислоты и др. Эти проблемы требуют особого изучения и разработки методов профилактики данных состояний.

Список литературы

1. **Абрамова, Е. А.** Роль гомоцистеина плазмы крови в развитии сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Абрамова Е. А. – Москва, 2009. – 25 с.
2. **Мирошниченко, И. И.** Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицына, Н. Н. Кузнецова // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (17). – С. 224–227.
3. **Мовчан, Е. А.** Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек / Е. А. Мовчан // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Прил. 2. – С. 88–96.
4. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркер остроты процесса? / В. М. Шмелева, О. А. Смирнова, Н. Б. Салтыкова, О. Ю. Матвиенко, Н. Н. Силина, А. А. Гуржий, Л. П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 4 (44). – С. 67–74.
5. **Скворцов, Ю. И.** Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 3 (7). – С. 619–624.
6. **Смирнова, О. А.** Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у больных с различными формами ИБС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Смирнова О. А. – Москва, 2006. – 21 с.
7. **Хлыбова, С. В.** Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию. Современный взгляд / С. В. Хлыбова, И. Д. Ипастова // Status praesens. – 2015. – № 4. – С. 101–108.

8. **Павлова, Н. Н.** Роль гомоцистеина в механизмах стресс-индуцированной дисфункции тромбоцитов и сосудистого эндотелия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Павлова Н. Н. – Москва, 2006. – 21с.
9. **Naess, I. A.** Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – results from the HUNT 2 study / I. A. Naess, S. C. Christiansen, P. R. Romundstad et al. // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141. – P. 529–535.
10. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е. А. Трифонова, Т. В. Габидулина, Т. А. Агаркова, Н. А. Габитова, В. А. Степанов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
11. **Trabetti, E.** Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. J. Trabetti // Appl. Genet. – 2008. – Vol. 49. – P. 267–282.
12. **Шевченко, О. П.** Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) / О. П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 11. – С. 25–32.
13. **Kovac, M.** Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic, Z. Mikovic et al. // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – № 4 (69). – P. 233–238.
14. **Krivak, T. C.** Venous Thromboembolism in obstetrics and gynecology / T. C. Krivak, K. K. Zorn // J. Obst. Gynecol. – 2007. – № 3 (109). – P. 761–777.
15. **Moat, S. J.** Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S. J. Moat // Ann. Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 45. – P. 345–348.
16. **Болдырев, А. А.** Почему гомоцистеин является фактором риска нейродегенеративных заболеваний / А. А. Болдырев // Нейрохимия. – 2006. – № 3 (23). – С. 165–172.
17. **Lee, M.** Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention / M. Lee, K. S. Hong, S. C. Chang, J. L. Saver // A meta-analysis. Stroke. – 2010. – № 6 (41). – P. 1205–1212.
18. **Кравцова, О. Ю.** Биомаркер психических заболеваний гомоцистеин / О. Ю. Кравцова, О. Б. Яковлева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – № 8 (14). – С. 185–186.
19. **Baydas, G.** Melatonin prevents gestational hyperhomocysteinemia-associated alterations in neurobehavioral developments in rats / G. Baydas, S. T. Koz, M. Tuzcu, V. S. Nedzvetsky // J. Pineal Res. – 2008. – № 2 (44). – P. 181–188.
20. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, Т. С. Долгошей, А. Ю. Рубинский // Клиническая медицина. – 2016. – № 1 (94). – С. 16–22.
21. **Дзугкоева, Ф. С.** Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патологически обоснованный способ коррекции / Ф. С. Дзугкоева, С. Г. Дзугкоев // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 42–46.
22. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева, Ф. С. Дзугкоева, О. И. Маргиева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198–204.
23. **Schafer, J. H.** Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults / J. H. Schafer, T. A. Glass, K. I. Bolla et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 381–388.
24. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией / Е. А. Зуховицкая, В. А. Снежицкий, В. М. Пьерочкин, А. В. Наумов, Е. М. Доро-

- шенко, Т. П. Стемпень // Журнал гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 3 (27). – С. 68–71.
25. **Мухин, Н. А.** Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Клиническая медицина. – 2001. – № 6. – С. 7–13.
26. **Евтушенко, С. К.** Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста / С. К. Евтушенко, Д. А. Филимонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 7.
27. **Каграманян, И. Н.** Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте / И. Н. Каграманян, А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов, О. Н. Курочкина // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4 (12). – С. 24–29.
28. **Полтавцева, О. В.** Гомоцистеинемия и структурные изменения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой / О. В. Полтавцева, Ю. И. Нестеров, А. В. Тепляков // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 44–49.
29. **Федосеева, И. А.** Гомоцистеин сыворотки крови и некоторые показатели гемостаза при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава / И. А. Федосеева, Д. Я. Алейник // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 149–152.
30. **Милевская, И. В.** Клиническое значение гомоцистеина у больных артериальной гипертензией : автореф. ... канд. мед. наук / Милевская И. В. – Самара, 2008. – 23 с.
31. **Тюренков, И. Н.** Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс // Патологическая физиология и терапия. – 2013. – № 2. – С. 80–84.
32. **Чернов, Ю. Н.** Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете и возможные пути фармакологической коррекции / Ю. Н. Чернов, В. А. Красюкова, Г. А. Батищева, О. А. Мубаракшина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 39–43.
33. **Навменова, В. Л.** Содержание витамина B12 и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и депрессией / В. Л. Навменова, Т. В. Мохорт // Здравоохранение. – 2012. – № 11. – С. 18–20.
34. **Triggle, C. R.** A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS / C. R. Triggle, H. Ding // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol. 4. – P. 102–115.
35. **Хунтеев, Г. А.** Значение показателей содержания в крови аутоантител к NR2A подтипу глутаматного рецептора, глутамата и гомоцистеина для диагностики хронических нарушений мозгового кровообращения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хунтеев Г. А. – Москва, 2006. – 25 с.
36. **Kronenberg, G.** Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease / G. Kronenberg, M. Colla, M. Endres // Curr. Mol. Med. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 315–323.
37. **Студеникин, В. Ф.** Инсульты у детей / В. Ф. Студеникин, С. Ш. Турсунжуева, Н. Л. Нечаева и др. // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 4. – С. 43–52.
38. **Орловский, В. Ф.** Ишемическая болезнь сердца, ассоциированная с кислото-зависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта: взаимосвязь гомоцистеина и липидного спектра плазмы крови / В. Ф. Орловский, А. В. Жаркова // Украинский терапевтический журнал. – 2013. – № 2 (37). – С. 054–058.
39. **Kidd, P. M.** Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention / P. M. Kidd // Altern. Med. Rev. – 2008. – Vol. 13. – P. 85–115.

40. **Jamison, R. L.** Effect of Homocysteine Lowering on Mortality and Vascular Disease in Advanced Chronic Kidney Disease and End – stage Renal Disease / R. L. Jamison, P. Hartigan, J. S. Kaufman et al. // A Randomized Controlled Trial. JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1163–1170.
41. **Мурашко, Л. Е.** Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 22–25.
42. **Тапильская, Н. И.** Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции / Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков // Гинекология. – 2013. – № 3 (15). – С. 70–74.
43. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии / М. Ю. Андрианова, Е. В. Ройтман, А. М. Исаева, И. М. Колесникова, М. В. Нуреев // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 4 (18). – С. 32–38.
44. **Szegedi, S. S.** Betaine–homocysteine s–methyltransferase–2 is an s–methylmethionine – homocysteine methyltransferase / S. S. Szegedi, C. C. Castro, M. Koutmos, T. A. Garrow // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283 – P. 8939–8945.
45. **Ocal, P.** The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques / P. Ocal, B. Ersoylu, I. Sepni et al. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 299–304.
46. **Герилович, Л. А.** Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции / Л. А. Герилович, А. Б. Салмина, А. Т. Егорова, Н. В. Жирова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 84–88.
47. **Van der Put.** Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / Van der Put // Exp Biol Med. – 2001. – Vol. 226(4). – P. 243–270.
48. **Zhu, H.** Are the methyltransferase genes risk factors for spina bifida and orofacial clefts? / H. Zhu // Am J Med Genet A. – 2005. – Vol. 15. – P. 274–277.
49. **Тюрина, Н. А.** Вредные привычки как фактор возникновения синдрома задержки плода / Н. А. Тюрина, Е. П. Еремкина // Medicus [Международный медицинский научный журнал]. – 2015. – № 2 (2). – С. 10–11.
50. **Kim, M. W.** Homocysteine, folate and outcomes pregnancies / M. W. Kim, S.-C. Hong, J.S. Choi et al. // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 520–524.
51. **Oncel, M. Y.** Is Folic Acid supplementation really necessary in preterm infants with ≤ 32 weeks of gestation? / M. Y. Oncel, E. Calisici, R. Ozdemir et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – Sep. 18.
52. **Ciaccio, M.** Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therap. and Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219–224.

References

1. Abramova E. A. *Rol' gomotsisteina plazmy krovi v razvitii sosudistykh oslozhneniy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: avtoref. dis. kand. med. nauk* [The role of blood plasma homocysteine in development of vascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2009, 25 p.
2. Miroshnichenko I. I., Ptitsyna S. N., Kuznetsova N. N. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2009, no. 4 (17), pp. 224–227.
3. Movchan E. A. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine]. 2008, app. 2, pp. 88–96.
4. Shmeleva V. M., Smirnova O. A., Saltykova N. B., Matvienko O. Yu., Silina N. N., Gurzhiy A. A., Papayan L. P. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2010, no. 4 (44), pp. 67–74.

5. Skvortsov Yu. I., Korol'kova A. S. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov scientific and medical journal]. 2011, no. 3 (7), pp. 619–624.
6. Smirnova O. A. *Prognosticheskoe znachenie gipergomotsisteinemii u bol'nykh s razlichnymi formami IBS: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Forecasting importance of hyperhomocysteinemia in patients with various forms of CHD: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2006, 21 p.
7. Khlybova S. V., Ipastova I. D. *Status praesens*. 2015, no. 4, pp. 101–108.
8. Pavlova N. N. *Rol' gomotsisteina v mekhanizмах stress-indutsirovannoy disfunktsii trombocitov i sosudistogo endoteliya: avtoref. dis. kand. med. nauk* [The role of homocysteine in mechanisms of stress-induced dysfunction of platelets and vascular endothelium: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2006, 21p.
9. Naess I. A., Christiansen S. C., Romundstad P. R. et al. *Br. J. Haematol.* 2008, vol. 141, pp. 529–535.
10. Trifonova E. A., Gabidulina T. V., Agarkova T. A., Gabitova N. A., Stepanov V. A. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2011, no. 2, pp. 8–15.
11. Trabetti E. *Appl. Genet.* 2008, vol. 49, pp. 267–282.
12. Shevchenko O. P. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2008, no. 11, pp. 25–32.
13. Kovac M., Mitic G., Mikovic Z. et al. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010, no. 4 (69), pp. 233–238.
14. Krivak T. C., Zorn K. K. *J. Obst. Gynecol.* 2007, no. 3 (109), pp. 761–777.
15. Moat S. J. *Ann. Clin. Biochem.* 2008, vol. 45, pp. 345–348.
16. Boldyrev A. A. *Neyrokimiya* [Neurochemistry]. 2006, no. 3 (23), pp. 165–172.
17. Lee M., Hong K. S., Chang S. C., Saver J. L. *A meta-analysis. Stroke.* 2010, no.6 (41), pp. 1205–1212.
18. Kravtsova O. Yu., Yakovleva O. B. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health and education in the XXI century]. 2012, no. 8 (14), pp. 185–186.
19. Baydas G., Koz S. T., Tuzcu M., Nedzvetsky V. S. *J. Pineal Res.* 2008, no. 2 (44), pp. 181–188.
20. Snezhitskiy V. A., Yatskevich E. S., Doroshenko E. M., Smirnov V. Yu., Dolgoshey T. S., Rubinskiy A. Yu. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2016, no. 1 (94), pp. 16–22.
21. Dzugkoeva F. S., Dzugkoev S. G. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2010, no. 11, pp. 42–46.
22. Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Takoeva E. A., Dzugkoeva F. S., Margieva O. I. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2014, no. 4, pp. 198–204.
23. Schafer J. H., Glass T. A., Bolla K. I. et al. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, vol. 53, pp. 381–388.
24. Zukhovitskaya E. A., Snezhitskiy V. A., P'erochkin V. M., Naumov A. V., Doroshenko E. M., Stempen' T. P. *Zhurnal grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [The Journal of Grodno State Medical University]. 2009, no. 3 (27), pp. 68–71.
25. Mukhin N. A., Moiseev S. V., Fomin V. V. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2001, no. 6, pp. 7–13.
26. Evtushenko S. K., Filimonov D. A. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International neurological journal]. 2013, no. 7.
27. Kagramanyan I. N., Malygin A. Yu., Khokhlov A. L., Kurochkina O. N. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [The archive of internal medicine]. 2013, no. 4 (12), pp. 24–29.
28. Poltavtseva O. V., Nesterov Yu. I., Teplyakov A. V. *Meditsina v Kuzbasse* [Medicine in Kuzbass]. 2013, no. 1, pp. 44–49.
29. Fedoseeva I. A., Aleynik D. Ya. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical miscellany]. 2012, no. 1, pp. 149–152.

30. Milevskaya I. V. *Klinicheskoe znachenie gomotsisteina u bol'nykh arterial'noy gipertoniei: avtoref. kand. med. nauk* [Clinical importance of homocysteine in patients with arterial hypertension: author's abstract to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Samara, 2008, 23p.
31. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Slietsans A. A. *Patologicheskaya fiziologiya i terapiya* [Morbid physiology and therapeutics]. 2013, no. 2, pp. 80–84.
32. Chernov Yu. N., Krasnyukova V. A., Batishcheva G. A., Mubarakshina O. A. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2010, vol. 73, no. 2, pp. 39–43.
33. Navmenova V. L., Mokhort T. V. *Zdravookhranenie* [Healthcare]. 2012, no. 11, pp. 18–20.
34. Triggie C. R., Ding H. J. *Am. Soc. Hypertens.* 2010, vol. 4, pp. 102–115.
35. Khunteev G. A. *Znachenie pokazateley sodержaniya v krovi autoantitel k NR2A podtipu glutamatnogo retseptora, glutamata i gomotsisteina dlya diagnostiki khronicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya: avtoref. dis. kand. med. nauk* [The importance of autoantibodies content in blood to the NR2A subtype of glutamate receptor, glutamate and homocysteine for diagnostics of chronic cerebral blood flow disorders: author's abstract to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2006, 25p.
36. Kronenberg G., Colla M., Endres M. *Curr. Mol. Med.* 2009, vol. 9, no. 3, pp. 315–323.
37. Studenikin V. F., Tursunkhuzhaeva S. Sh., Nechaeva N. L. et al. *Spravochnik vracha obshchey praktiki* [General practitioner's reference book]. 2012, no. 4, pp. 43–52.
38. Orlovskiy V. F., Zharkova A. V. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal* [Ukrainian therapeutic journal]. 2013, no. 2 (37), pp. 054–058.
39. Kidd P. M. *Altern. Med. Rev.* 2008, vol. 13, pp. 85–115.
40. Jamison R. L., Hartigan P., Kaufman J. S. et al. *A Randomized Controlled Trial. JAMA.* 2007, vol. 298, pp. 1163–1170.
41. Murashko L. E., Fayzullin L. Z., Badoeva F. S. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2012, no. 4-1, pp. 22–25.
42. Tapil'skaya N. I., Gaydukov S. N. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2013, no. 3 (15), pp. 70–74.
43. Andrianova M. Yu., Roytman E. V., Isaeva A. M., Kolesnikova I. M., Nureev M. V. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [The archive of internal medicine]. 2014, no. 4 (18), pp. 32–38.
44. Szegedi S. S., Castro C. C., Koutmos M., Garrow T. A. *J. Biol. Chem.* 2008, vol. 283, pp. 8939–8945.
45. Ocal P., Ersoylu B., Cepni I. et al. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012, vol. 29, no. 4, pp. 299–304.
46. Gerilovich L. A., Salmina A. B., Egorova A. T., Zhirova N. V. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2013, no. 4, pp. 84–88.
47. Van der Put. *Exp Biol Med.* 2001, vol. 226 (4), pp. 243–270.
48. Zhu H. *Am TJT Med Genet A.* 2005, vol. 15, pp. 274–277.
49. Tyurina N. A., Eremkina E. P. *Medicus* (Mezhdunarodnyy meditsinskiy nauchnyy zhurnal) [Medicus – an international medical scientific journal]. 2015, no. 2 (2), pp. 10–11.
50. Kim M. W., Hong S.-C., Choi J. S. et al. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012, vol. 32, no. 6, pp. 520–524.
51. Ocel M. Y., Calisici E., Ozdemir R. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013, Sep. 18.
52. Ciaccio M., Bivona G., Bellia C. *Therap. and Clin. Risk Manag.* 2008, vol. 4, pp. 219–224.

Зобова Дарья Александровна

ординатор, кафедра акушерства
и гинекологии, Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: zobdarya@yandex.ru

Zobova Dar'ya Aleksandrovna

Resident, sub-department of obstetrics
and gynecology, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Козлов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра общей хирургии
имени Н. И. Атясова, Мордовский
государственный университет имени
Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: kozlovsal4@yandex.ru

Kozlov Sergey Aleksandrovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of general surgery
named after N. I. Atyasov, Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

УДК 615.3:616

Зобова, Д. А.

Роль гомоцистемна в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132–144. DOI 10.21685/2072-3032-2016-3-15