

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Механизмы регуляции
гомоцистеина и фолатного обмена
в норме и патологии**

Учебное пособие

Архангельск
2023

УДК [577.164.17+577.112.386]:616-008.9
ББК 54.152
М 55

Коллектив авторов: *А.С. Воронцова*, ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ; *Н.А. Воробьева*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ; *Н.А. Малышкина*, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ АО «Архангельский центр лечебной физкультуры и спортивной медицины»; *Н.И. Белова*, младший научный сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ

Рецензенты: *О.А. Миролюбова*, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ; *Т.В. Супрядкина*, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Механизмы регуляции гомоцистеина и фолатного обмена в норме и патологии: учебное пособие / А.С. Воронцова и др. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2023. – 136 с.

ISBN 978-5-91702-521-6

В учебном пособии представлена актуальная информация о роли гомоцистеина, фолатов в физиологии, патогенезе заболеваний. Рассмотрены молекулярно-генетические методы лабораторной детекции, подходы к терапии заболеваний, связанных с нарушением фолатного обмена.

пособие предназначено для обучающихся по образовательным программам 31.05.01 «Лечебное дело», изучающих дисциплину «Лабораторный мониторинг фармакотерапии и 30.05.01 «Медицинская биохимия», изучающих дисциплину «Клиническая лабораторная гемостазиология».

УДК [577.164.17+577.112.386]:616-008.9
ББК 54.152

ISBN 978-5-91702-521-6

© Коллектив авторов, 2023
© Северный государственный
медицинский университет, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Пути метаболизма гомоцистеина	5
2. Механизмы повреждающего действия гомоцистеина.....	13
2.1. Окислительный стресс	14
2.2. Повреждающее действие гомоцистеина-тиолактона	15
2.3. Системная эндотелиальная дисфункция	22
2.4. Нарушение процессов метилирования ДНК	23
2.5. Индукция апоптоза	23
3. Роль витаминов группы в метаболизме гомоцистеина	26
3.1. Фолиевая кислота (витамин В9).....	28
3.2. Кобаламин (витамин В12).....	30
3.3. Пиридоксин (витамин В6)	32
3.4. Ниацин (витамин В3)	33
4. Генетические механизмы регуляции уровня гомоцистеина в организме.....	35
4.1. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла.....	36
4.2. Генетический полиморфизм генов клеточных переносчиков фолата.....	43
4.3. Врожденные ошибки всасывания или внутриклеточной переработки кобаламина	48
4.4. Генетический полиморфизм гена транссульфурации гомоцистеина цистатионин-бета-синтазы (CBS).....	52
4.5. Полиморфизм генов, кодирующих бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (ВНМТ и ВНМТ2)	56
5. Нарушения фолатного обмена	57
5.1. Мегалобластные анемии	60
5.2. Нарушение фолатного обмена и осложнения течения беременности, врожденные пороки развития	68
5.3. Нарушение фолатного обмена и онкологические заболевания	77

5.4. Нарушения фолатного обмена и болезни системы кровообращения	81
5.5. Нарушение фолатного обмена и образ жизни	84
6. Профилактика нарушений фолатного обмена.....	87
7. Вопросы фармакотерапии состояний, связанных с дефицитом фолатов	91
Задачи для самоконтроля	99
Тестовый контроль.....	101
Список рекомендуемой литературы.....	110

1. ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА

Гомоцистеин – природная небелковая сульфгидрильная аминокислота, является продуктом метаболизма метионина, одной из незаменимых аминокислот организма. Гомоцистеин, серосодержащая аминокислота, образуется только в клетках организма животных как промежуточный продукт превращения метионина [1]. Метионин – незаменимая серосодержащая аминокислота и ключевой фактор одноуглеродного метаболизма, предшественник S-аденозилметионина. Таким образом, пищевое потребление метионина модулирует соотношение S-аденозилметионин – аденозилгомоцистеин, известное как «индекс метилирования», и в конечном счете экспрессию генов, регулируемых метилированием. Основными пищевыми источниками метионина являются бразильские орехи и животные белки (мясо, рыба, яйца, молочные продукты и молоко). Хотя метионин не может быть полностью исключен из рациона, поскольку он является незаменимой аминокислотой, существует большое количество доказательств *in vitro*, экспериментальных и клинических исследований о пользе ограничения метионина при нескольких патологических состояниях, связанных с ускоренным старением, включая заболевания почек. Показано, что группы с ограниченной диетой имели лучшую тенденцию с точки зрения параметров функции почек (креатинин, отношение альбумина к креатинину, сернистые аминокислоты и электролиты) и ренопротекторных биомаркеров (кластерин и цистатин С). Кроме того, рестрикция метионина индуцировала активацию генов, участвующих в транспорте ионов (Aqp2, Scnn1a и Slc6a19), и ослабляла прогрессирование повреждения почек, ингибируя пути воспаления и фиброза. Было также доказано, что ограничение метионина замедляет снижение функции почек, связанное со старением и метаболической дисфункцией, улучшает чувствительность почек к инсулину, контролирует гомеостаз глюкозы и активирует ренопротекторные гены [2].

В кровотоке присутствует в виде свободного (восстановленного) гомоцистеина 1-2 %; окисленной формы в виде смешанного дисульфида цистеинил гомоцистеина и гомоцистина 20 %; и связанной с альбумином формы – около 80 % гомоцистеина [1].

Структура различных видов гомоцистеина

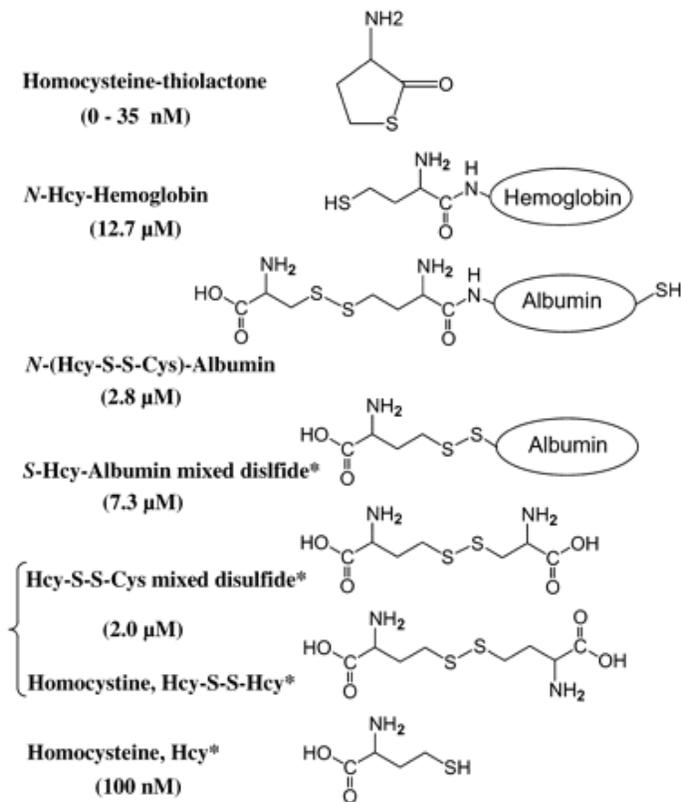


Рис. 1. Структуры различных видов гомоцистеина, циркулирующих в кровотоке. Нормальные концентрации указанных видов гомоцистеина в крови указаны в скобках [1]

Источниками гомоцистеина в плазме крови в большей степени являются пролиферирующие клетки, так как при регенерации и росте тканей резко усиливается потребление метильных групп. При этом, лишь его малая часть попадает в кровоток, так как он практически весь метаболизируется внутри клеток [3].

Гомоцистеин метаболизируется в почках и печени, тогда как в поджелудочной железе и тонком кишечнике происходит его транссульфурация. В метаболизме гомоцистеина участвуют ферменты

метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР), бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза (BHMT) и цистатион-синтетаза (ЦВС). А также витамины группы В: В6, В12, фолиевая кислота.

В процессе биотрансформации метионин при участии фермента метионинаденозилтрансфераза превращается в S-аденозилметионин (SAM). Затем при помощи фермента цитинозил-5-метил трансфераза SAM передаёт свою метильную группу на цитозин в ДНК, образуя аденозилгомоцистеин. Фермент аденозилгомоцистеиназа катализирует гидролиз этого продукта до образования гомоцистеина. SAM-зависимые реакции транسمетилирования важны для множества клеточных процессов, таких как метилирование нуклеиновых кислот, протеинов и фосфолипидов (рис. 2) [4].

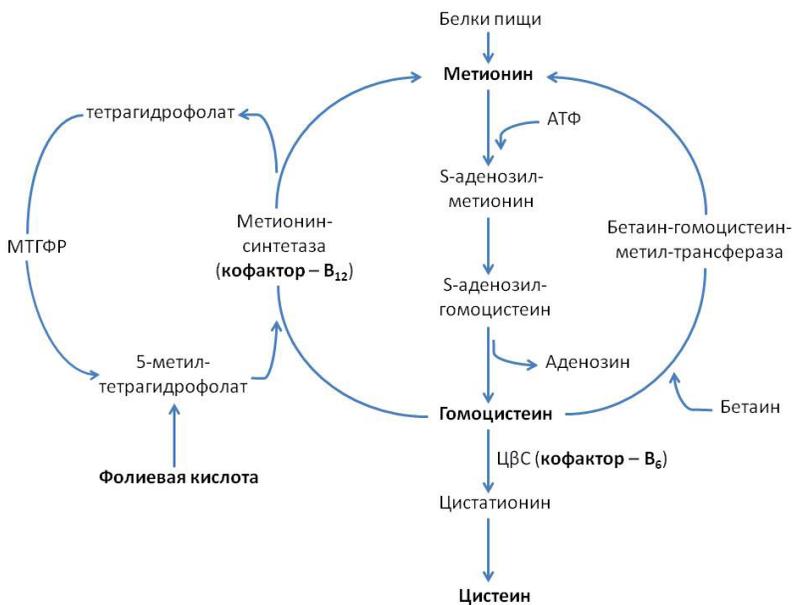


Рис. 2. Пути реметилирования гомоцистеина [4]

Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя путями. Первый – реметилирование – это превращение обратно в метионин с помощью фермента метионинсинтазы с использованием в качестве донора метильной группы 5-метил-тетрагидрофолата. Либо пре-

вращение в метионин с участием глицин-бетаина и фермента бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы. Второй путь – превращение гомоцистеина в цистеин при участии фермента цистатионин-синтазы (транссulfурирование). Образующийся цистатионин разрушается цистатионин-лиазой до цистеина и кетобутирата, далее метаболизирующегося до сукцинил-КоАс участием пиридоксаль-5-фосфата (производное витамина В6). Реметилирование до метионина требует наличия фолата и кобаламина, а транссulfурирование в цистатионин – пиридоксальфосфата. Пути метаболизма гомоцистеина регулируются S-аденозилметионином, являющимся аллостерическим ингибитором метилентетрагидрофолатредуктазы и активатором цистатионин-б-синтазы (рис. 3).

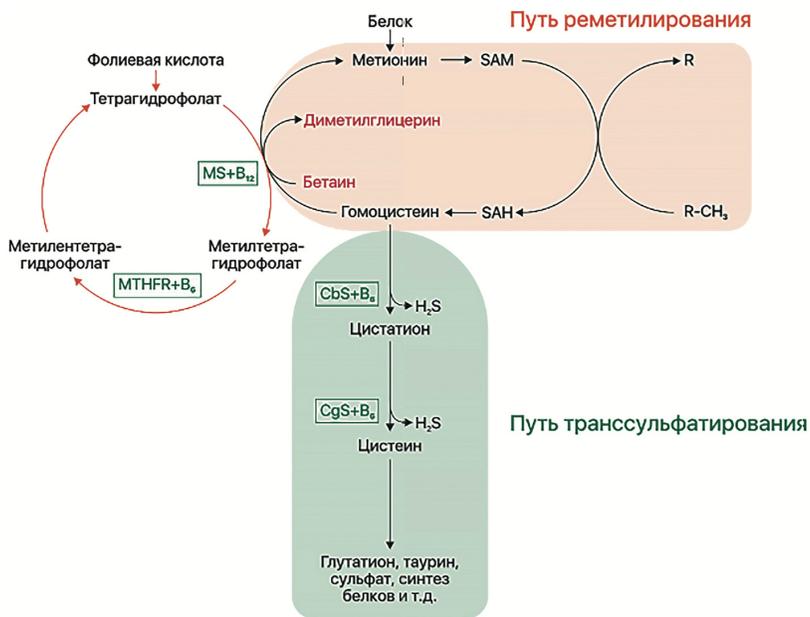


Рис. 3. Схема метаболизма гомоцистеина (Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А.)

Помимо синтеза белка, цистеин используется в синтезе глутатиона, важного клеточного антиоксиданта. В противном случае окисление атома серы цистеина в сульфат в дальнейшем происходит через ряд

ферментативных реакций, и большая его часть выводится в виде неорганического сульфата с мочой. Альтернативно, гомоцистеин реметилюруется до метионина либо 5-метилтетрагидрофолатом, либо бетаином в качестве донора метила. В первом случае метилкобаламинсодержащая метионинсинтаза катализирует перенос метила из 5-метилтетрагидрофолата в гомоцистеин и образует метионин и тетра-гидрофолат. Эта реакция, которая происходит почти во всех клетках, включает образование связанного с ферментом метилкобаламина. На этом этапе метаболизм гомоцистеина биохимически связан с внутриклеточным метаболизмом фолиевой кислоты. Бетаинзависимое реметилюрование перерабатывает гомоцистеин в метионин с помощью нефолатных метильных доноров и фермента бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы. Она экспрессируется главным образом в печени и почках и использует бетаин (триметилглицин) в качестве донора метила.

У млекопитающих функционируют два фермента, участвующие в процессе реметилюрования: кобаламин-зависимая метионинсинтаза (MS) и бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза (ВНМТ). Оба – цитозольные ферменты, характеризующиеся как цинк-зависимые метилтрансферазы, в равной степени участвующие в реметилюровании гомоцистеина. MS использует N-5-метилтетрагидрофолат в качестве донора метильных групп [5] и представлена во всех тканях; ВНМТ использует эндогенное производное холина – бетаин, который может быть получен также из пищи (пшеница, шпинат, сахарная свекла, моллюски, ракообразные) [6]. Фермент ВНМТ в основном присутствует в печени и корковом веществе почек, а у макак-резус находится в кристаллической структуре хрусталика глаза (рис. 4).

Однако ВНМТ экспрессируется не только в вышеперечисленных тканях: мРНК ВНМТ в небольшом количестве обнаружена в тканях мозга человека, в скелетной мускулатуре и плаценте. Есть сообщения об активности ВНМТ в поджелудочной железе овец [7]. Остаётся непонятным, почему у разных видов экспрессия ВНМТ в разных органах различна. Экспрессия ВНМТ в почках может быть связана с реабсорбцией и метилированием гомоцистеина как механизм сохранения незаменимой аминокислоты – метионина и/или как помощь почкам в поддержании осмотического баланса, поскольку бетаин является почечным осмолитом. Тем более что экспрессия ВНМТ в печени и почках, как было показано, имеет осмотическую регуляцию.

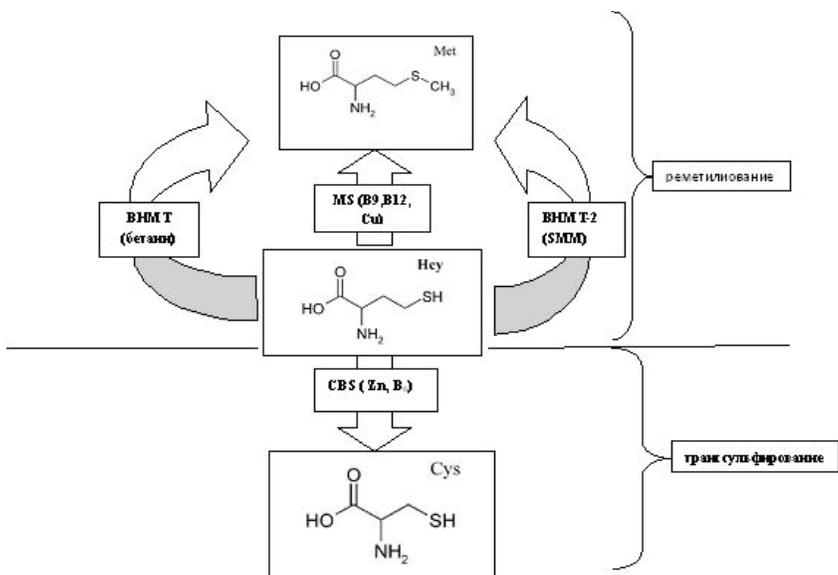


Рис. 4. – Метаболизм гомоцистеина. MS – метионинсинтаза; BHMT – бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза; BHMT2 – бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза 2; SMM – S-метилметионин или диметилгомоцистеин, иногда в научной медицинской литературе можно встретить под названием «витамин U»; CBS – цистатионин-бета-синтаза

Поскольку MS выполняет функцию превращения гомоцистеина в метионин, а BHMT – это каталитически более медленный фермент, некоторые авторы выдвигают предположение, что фермент BHMT может служить секвестратором (депонатором, изолятором) гомоцистеина в цитоплазме, с целью уменьшения его токсичности [8].

Структура, каталитические свойства и физиологические функции BHMT достаточно хорошо изучены. Фармакологические исследования с использованием специфичного ингибитора BHMT *in vivo* на мышах и крысах подтвердили его важную роль в поддержании гомеостаза серосодержащих аминокислот в печени [9]. Было продемонстрировано, что удаление гена BHMT у мышей влияет на метаболизм холина и фосфолипидов, приводя к ожирению печени и гепатокарциноме. Превращение гомоцистеина в метионин этими метилтрансферазами, с одной стороны, уменьшает количество го-

моцистеина, с другой – увеличивает количество доступного метионина. Метионин может быть конвертирован в S-аденозилметионин, который выполняет роль донора метильных групп для 200 реакций, протекающих в человеческом организме [10].

Szegedi et al. показали, что активность ВНМТ в экстракте из мышинной печени в 20 раз выше, чем активность ВНМТ2, но в почках активность обоих ферментов одинакова. Также данные исследования показали, что ВНМТ2 не способен использовать бетаин в качестве метильного донора. В дальнейшем было показано, что ВНМТ2 – это цинк-зависимый металлоэнзим. Был найден субстрат для этого фермента, им оказался S-метил-метионин (SMM), или диметил-гомоцистеин, в научно-медицинской литературе SMM также встречается под названием «витамин U» (рис. 5), который выступает в качестве донора метильной группы в процессе реметилирования гомоцистеина до метионина. Таким образом, было подтверждено наличие третьей реакции пути реметилирования гомоцистеина.

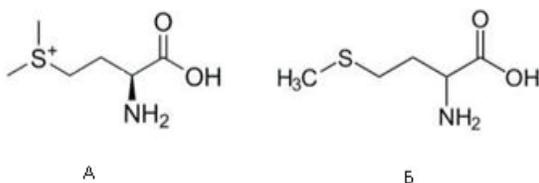


Рис. 5. S-метилметионин (А); метионин (Б)

Показано, что у растений и микроорганизмов это важнейший путь реметилирования гомоцистеина, так как уровень SMM в растениях значительно превосходит уровень L-метионина (80% метионина в растениях представлено в виде SMM). Правда, до настоящего времени ферментов синтеза самой аминокислоты SMM не найдено ни в организме человека, ни у животных. В пользу наличия экзогенного источника для реметилирования гомоцистеина у млекопитающих говорят и косвенные данные. В энтероцитах кишечника доля реметилированного метионина составляет, например, 18-19% даже при достаточном уровне экзогенного L-метионина. Показано, что в норме у человека около 20-40% гомоцистеина подвергается реметилированию, причём физиологическая скорость реакций реметили-

рования у человека составляет 1,8 0,4 мкмоль/кг/час (после приёма пищи – 5,7 0,9 мкмоль/кг/час). Надо полагать, что в этом варианте реметилирования гомоцистеина принимает участие диметил-гомоцистеин, поступающий с пищей.

Основными источниками S-метилметионина являются: капуста белокочанная, брокколи, спаржа, томаты, сельдерей, чеснок, ростки пшеницы, соя, зелёный чай и арахис, а, следовательно, он является универсальным компонентом диеты млекопитающих. Имеются многочисленные данные об его успешном терапевтическом применении при различных патологиях. Так, витамин U эффективен при лечении травм и изъязвлений пищеварительного тракта и кожи (поскольку способствует росту дермальных фибробластов, а также их миграции, ускоряя заживление ран), известен его противовоспалительный, цитопротекторный и гиполипидемический эффект, кроме того, показаны его радиопротекторные свойства [11].

Изучение лактационных характеристик дойных коров показало, что добавление к рациону метионина повышает содержание белка в молоке. Это даёт возможность предположить, что увеличение потребления метионина в форме SMM может способствовать выживанию потомства у млекопитающих. ВНМТ и ВНМТ2 преобразуют гомоцистеин в метионин, используя различные доноры метильных групп (бетаин и SMM, соответственно), которые получаются из различных источников пищи [12].

Исследования на ВНМТ2-нокаутных мышях показали, что процессы плацентации и развитие плодов происходили нормально. Но, тем не менее, в дальнейшем у таких мышей наблюдалось 6-кратное возрастание в печени и 8-кратное возрастание в плазме крови концентрации общего гомоцистеина, что впоследствии привело к жировому перерождению печени и развитию гепатоклеточной карциномы [13].

Внутриклеточная концентрация гомоцистеина находится под жестким контролем. Накопление гомоцистеина потенциально может нарушить жизненно важные реакции трансметилирования. Оптимальная концентрация гомоцистеина в клетках поддерживается или восстанавливается путем фолат-зависимого реметилирования. Исключения составляют клетки печени и почек, которые также могут

полагаться на фолатнезависимые пути реметилирования и транссульфурации. Кроме того, клетки также могут экспортировать гомоцистеин для поддержания его оптимального внутриклеточного уровня. Однако механизмы, регулирующие экспорт гомоцистеина, до конца не изучены. Был предложен механизм, включающий удаление восстановленной формы гомоцистеина (со свободной тиоловой группой) во внеклеточный компартмент. Отдельный механизм отвечает за импорт окисленных дисульфидных форм гомоцистеина в клетки. В плазме большая часть гомоцистеина находится в дисульфидной форме, так как восстановленный гомоцистеин быстро окисляется, реагируя со свободными тиолсодержащими молекулами (включая небольшие тиоловые молекулы, такие как гомоцистеин или цистеин, и белки со свободными цистеинами, такими как альбумин). Лишь незначительная часть гомоцистеина плазмы остается в восстановленной форме. Широко используемым биохимическим параметром для мониторинга гомоцистеинемии является общий гомоцистеин плазмы, который включает в себя сумму всех циркулирующих молекул гомоцистеина как в восстановленной, так и в окисленной форме [14].

2. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

Неблагоприятные эффекты гомоцистеина достигаются действием нескольких различных механизмов, таких как гиперактивация N метил-c1-аспартатных рецепторов, активация толл-подобного рецептора 4, нарушение регуляции Ca²⁺-каналов, повышение активности никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы и последующее увеличение продукции активных форм кислорода; повышение активности синтазы оксида азота и последующее нарушение синтеза оксида азота и активных форм кислорода. Повышенная продукция реактивных форм при гипергомоцистеинемии связана с повышенной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов, включая И-1 ρ , И-6, TNF- α , MCP-1 и молекулу внутриклеточной адгезии-1 [14].

2.1. Окислительный стресс

Неотъемлемой частью метаболизма живых организмов является окисление и продукция свободных радикалов. В норме свободные радикалы необходимы для выполнения различных физиологических процессов в организме [15]. Супероксид-анион, гидроксид-радикал и перекись водорода участвуют в поддержании тонуса микрососудов, обуславливающего органный кровоток. Они используются фагоцитами для элиминации таких патогенных факторов, как бактерии и вирусы. Кроме того, активные формы кислорода способны регулировать клеточный рост и участвовать во внеклеточной сигнальной системе, где свободные радикалы играют роль внутриклеточных сигнальных молекул [16]. Благодаря свободнорадикальному окислению осуществляется естественный механизм модификации липидного состава клеточных мембран, необходимый для поддержания текучести мембраны.

При нарушении баланса между продукцией свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс, приводящий к активации процессов перекисного окисления липидов, увеличению уровня насыщенных жирных кислот в мембране клетки, что в свою очередь, приводит к повышению ее проницаемости и гибели клетки путем осмозиса [17].

Одним из возможных вариантов развития окислительного стресса на фоне гипергомоцистеинемии, возможно, является снижение активности ферментов антиоксидантов: глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, тиоредоксина [18]. На фоне гипергомоцистеинемии происходит ингибирование фермента NGNG-диметиларгинин диметиламиногидролазы, расщепляющего асимметричный диметиларгинин, избыток которого приводит к нарушению работы NO-синтаз и способствует выработке большого количества свободных радикалов [19].

Аутоокисление избытка гомоцистеина с образованием свободных радикалов сопровождается повышением НАДФН-оксидазной продукцией супероксида. Свободные радикалы, в свою очередь, запускают ряд патологических процессов – это и инактивация оксида азота, приводящая к снижению его биодоступности, и окисление липидов, и окислительная модификация белков, а также нарушение

работы митохондрий, активация проапоптозного каскада семейства каспаз, приводящее к некрозу или апоптозу клетки [20].

Окислительный стресс вызывает развитие дисфункции эндотелия, торможение эндотелий-зависимой вазодилатации, увеличение синтеза адгезивных молекул и факторов роста, усиление агрегации тромбоцитов и тромбообразование, активацию апоптоза. Кроме того, он вносит вклад в усиление процессов пролиферации гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, вызывает развитие гипертрофии и ремоделирования сосудистой стенки [21].

Примечательно, что в эпителиальных клетках гипергомоцистеинемия вызывает развитие окислительного стресса, а в таких структурах, как нейроны и астроциты наблюдается восстанавливающий эффект [22].

2.2. Повреждающее действие гомоцистеина-тиолактона

Возможно превращение гомоцистеина в реакционноспособный тиолактон-гомоцистеина при активации гомоцистеин-тиолактоназы или параоксоназы-1 (PON1) [23]. Данный фермент химически связан с ЛПВП. Вероятно, именно благодаря этому ЛПВП и обладают антиатерогенным эффектом. Недостаточность же его функционирования индуцирует развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленных гипергомоцистеинемией. Кроме того, гомоцистеин-тиолактон в неизменном виде выводится из организма, а соединяясь с протеинами посредством азота может модифицировать клеточные и внеклеточные белки. Гомоцистеин-тиолактон является ацилирующим агентом и при нормальных условиях предпочтительнее реагирует с ϵ -аминогруппой бокового радикала лизина, в результате чего образуются N-гомоцистеинилированные белки (рис. 6) [24], что существенно изменяет работу различных белков.

Так, Брюшковой Е.А. на примере трипсина и метионил-тРНК-синтетазы было показано, что множественное гомоцистеинилирование по остаткам лизина вызывает формирование большого числа межмолекулярных сшивок, что приводит к утрате активности и денатурации этих ферментов [25]. В ряде других экспериментов показана возможность гомоцистеинилирования таких белков, как сывороточный альбумин, фибриноген, трансферрин, миоглобин, цитохром С и других.

В 1974 году Harker L. и соавт. продемонстрировали наличие грубых изменений в строении эндотелиальных клеток, развитие дисфункции эндотелия и появление артериальных тромбозов при длительном введении гомоцистеин-тиолактона экспериментальным животным.

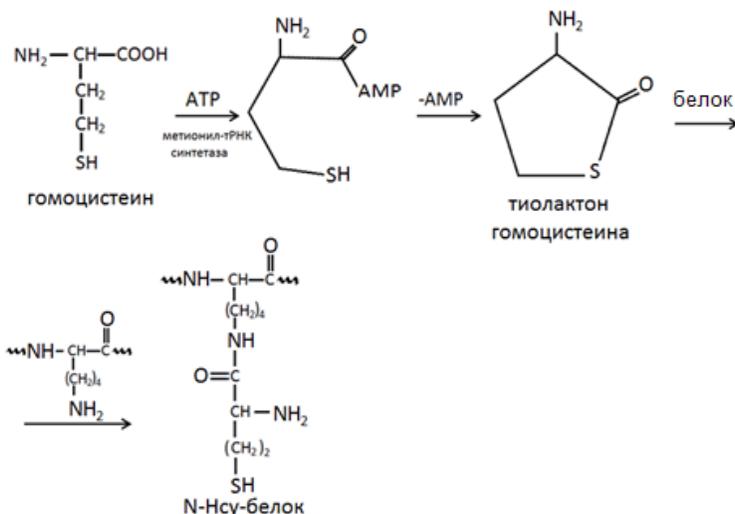


Рис. 6. N-гомоцистеинилирование белка в организме (N-гсу-белок) [24]

В более поздних исследованиях на культуре клеток эндотелия человека, был подтвержден более выраженный повреждающий эффект гомоцистеин-тиолактона, чем у гомоцистеина, вызывающий развитие каспаз-независимой гибели клеток эндотелия [26].

Кроме того, гомоцистеинилирование представляет собой еще один вариант образования неоантигенов [27] и активацию аутоиммунных процессов. N-гомоцистеин-Lys-альбумины по сравнению с нативными белками, более предрасположены протеолитическому воздействию и окислению [28].

Начиная со второй половины восьмидесятых годов XX века, различные исследователи отмечают корреляционные взаимоотношения между состоянием иммунной системы и концентрацией аминотиолов. Аутоантитела против модифицированных гомоцистеином-тиолакто-

ном ЛПНП были обнаружены еще 1998 году. В последующем, IgG и IgM против N-гомоцистилированных белков были зафиксированы как у здоровых людей, так и у пациентов с сосудистыми катастрофами, причем у больных с ишемическим инсультом их титр был значительно выше [29]. Этот факт можно объяснить тем, что аутоантитела, изначально являясь защитным механизмом избавляющим организм от измененных белков, при фиксации измененных белковых структур на мембране эндотелиальных клеток, приводит к активации аутоиммунных процессов уже против эндотелиоцитов, и как следствие – к их повреждению. Присутствие неоантигена длительное время индуцирует развитие хронического воспалительного процесса и формирование в этой зоне атеросклеротической бляшки [30].

Содержание общего гомоцистеина и титр аутоантител к N-гомоцистеин-альбумину у больных хронической ИБС в 5 раз выше, чем у здоровых. При этом, у лиц, страдающих атеросклерозом с уровнем общего гомоцистеина не выходящего за пределы нормы, аутоантитела к модифицированному аминотиолами альбумину выявляются лишь у 25,5%, в то время как, среди пациентов с высокой концентрацией гомоцистеина 41,2% из них являются серопозитивными. В группе больных ишемическим инсультом на 50% выше как средний уровень гомоцистеина плазмы, так и уровень аутоантител к N-Нсу-Lys-белкам класса IgG, по сравнению с группой здоровых испытуемых [31]. Исходя из этого, наличие аутоантител к N-гомоцистеин-альбумину является независимым предиктором раннего развития ИБС. Возможно образование N-гомоцистеин-фибриногена. Изменение структуры фибриногена приводит к усилению его протромбогенных свойств, и как следствие – увеличению риска тромбозов у лиц с гипергомоцистеинемией [32].

Существуют данные о том, что при гипергомоцистеинемии происходит увеличение прокоагулянтной активности плазмы крови за счет подавления экспрессии поверхностного тромбомодулина и активации протеина С, уменьшение экспрессии гепаран-сульфата с параллельным снижением активности антитромбина III, повышения активации V фактора и снижения инактивации его активной формы, уменьшения числа рецепторов для активатора тканевого плазминогена, усиление экспрессии эндотелиоцитами тканевого

фактора, рост активности VII фактора, окислительная модификация фибриногена, нарастание связывания липопротеинов с фибрином и активности фактора ингибитора тканевого пути (TFPI), снижения связывания тканевого активатора плазминогена (tPa) и выработки плазмина (рис. 7) [34].

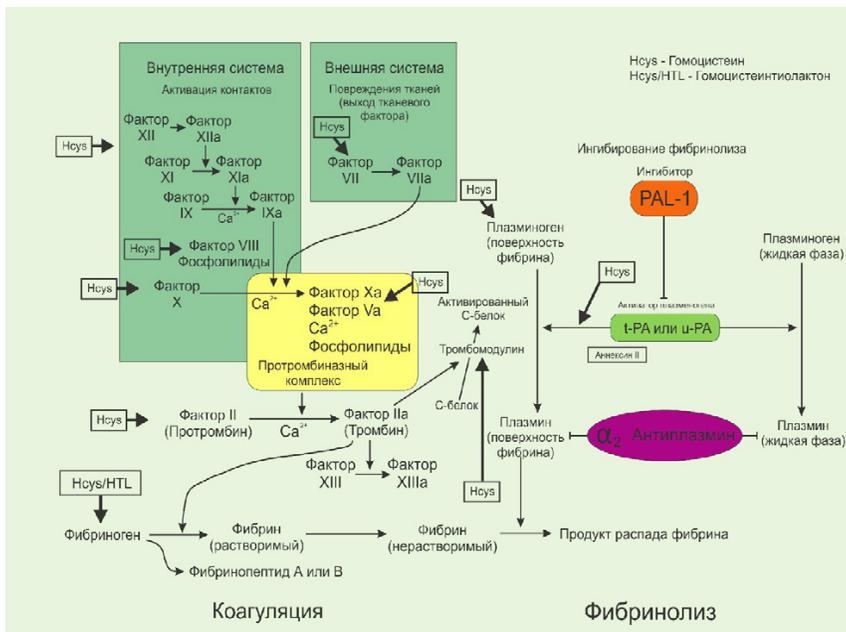


Рис. 7. Влияние гомоцистеина и тиолактон-гомоцистеина на системы гемостаза и фибринолиза [33]

Параллельно, со сдвигами коагуляционного звена гемостаза, наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов, являющаяся следствием как снижения синтеза поврежденными гомоцистеином эндотелиоцитами оксида азота, простаглицлина PGI₂, и усиленным высвобождением ими фактора фон Виллибранда [35]. Так и усиления биосинтеза тромбоцитами тромбосана A₂, экспрессии ими молекул адгезии [36].

Повышенная агрегация тромбоцитов может быть объяснена также активацией NMDA -рецепторов тромбоцитов избытком

гомоцистеина [37]. До конца прошлого столетия считалось, что NMDA-рецепторы находятся только на нейронах и необходимы для их активации. Природным лигандом NMDA-рецепторов является L-глутамат, а ко-агонистом – глицин или D-серин. Уменьшение количества этих рецепторов приводит к нарушению функционирования синаптических контактов и развитию эксайтотоксического эффекта, вследствие резкого увеличения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в цитоплазме нейронов, что приводит к накоплению свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов и клеточной смерти [38].

Абушик П.А. считает, что NMDA-рецептор включает в свой состав: сайт специфического связывания медиатора (глутамина) в лиганд-связывающем домене, сайт связывания коагониста (глицина) и аллостерические модуляторные сайты, расположенные во внеклеточной области рецептора и в ионном канале (сайты связывания двухвалентных катионов и потенциалзависимый Mg^{2+} - связывающий участок) и является гетеромерной структурой, состоящей из субъединиц трех типов: GluN1, GluN2A – GluN2D, GluN3A – 3B. Один рецептор всегда состоит из четырех субъединиц, при этом GluN1 субъединица является необходимой для формирования рецептора, так как при ее отсутствии рецептор не способен активироваться. Структурные различия GluN2 субъединиц определяют функциональную гетерогенность NMDA рецепторов в различных клетках [39]. Соотношение субъединиц, которые входят в состав рецепторного комплекса, зависит от степени активности синапсов и изменяется с возрастом. Показано, что NMDA-рецепторы способны пропускать ток только в результате деполяризации постсинаптической мембраны, которая в физиологических условиях следует за стимуляцией АМПА-рецепторов и приводит к разблокированию NMDA-канала. Эта уникальная особенность NMDA-рецепторов и их высокая проницаемость для ионов кальция позволяют рецепторам Glu NMDA типа играть важную роль в работе центральной нервной системы. Активированные глутаматом рецепторы открывают ассоциированные с ними ионные каналы, через которые в нейрон поступают ионы Na^{+} и Ca^{2+} , а в межклеточное пространство выходят ионы K^{+} . Вход Na^{+} в нейроны приводит к деполяризации мембраны, и Ca^{2+} начинает поступать

в клетки через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы. При активации рецепторов глутаматом Ca^{2+} поступает в цитоплазму также из эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и митохондрий. Выход Ca^{2+} из ЭПР, в частности, вызывается и инозитолтрифосфатом, который образуется в результате активации фосфоинозитидного обмена под влиянием взаимодействия глутамата с метаботропным рецептором пятого типа (mGluP5) [40].

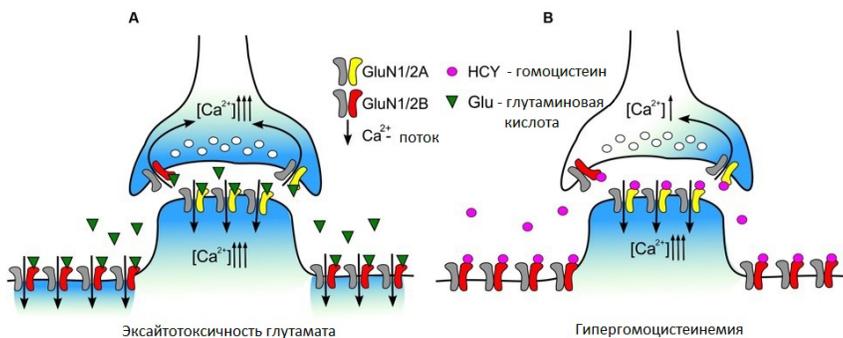
В 1997 г. И.А.Костянян и соавторы обнаружили, что глутамат хорошо связывается с мембранами лимфоцитов человека [41]. Позже было показано, что глутаматные рецепторы присутствуют на лимфоцитах крыс. Их активация сопровождается ростом концентрации свободных ионов кальция и активных форм кислорода в клетке, что в свою очередь активирует каспазу 3. Это демонстрирует необходимость глутаматной регуляции работы иммунной системы.

В некоторых электрофизиологических исследованиях, показано взаимодействие гомоцистеина с Glu-связывающим сайтом NMDA-рецептора. Поэтому, этот подтип рецепторов может являться потенциальной мишенью для гомоцистеина. Показано, что гомоцистеин также может взаимодействовать и с I группой метаботропных глутаматных рецепторов [42].

Эффект, вызванный активацией NMDA-рецепторов гомоцистеином сходен с таковым у глутамата (рис. 8).

В исследованиях, посвященных оценке эксайтотоксического влияния гомоцистеина на лейкоциты и нейроны, было показано, что антагонисты глутаматных рецепторов – МК-801 и D-AP5 тормозят эффект гомоцистеина. Таким образом, предполагается, что одним из путей воздействия гомоцистеина на данные клетки является его влияние в качестве агониста ионотропных глутаматных рецепторов NMDA-класса.

Е.А. Владыченской и соавторами было показано, что активация NMDA-рецепторов лимфоцитов крысы приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция и следующее за ним увеличение уровня свободных радикалов, источником которых являются НАДФН-оксидаза и NO-синтаза. При этом изменяется синтез IFN- γ и TNF- α [44]. Т-лимфоциты оказались субпопуляцией, более чувствительной к NMDA по сравнению с НК-клетками, в то время



Интерпретация данных схемы. (А) В течение эксайтотоксического эпизода глутаминовая кислота активирует внесинаптические GluN2B - содержащие NMDAR и синаптические GluN2A-содержащие NMDAR. Вход внешнего Ca²⁺ в нейроны через открытые каналы NMDAR вызывает внутриклеточную перегрузку Ca²⁺. (В) В течение гипергомоцистеинемии гомоцистеин уменьшает чувствительность внесинаптических GluN2B-содержащие NMDAR, происходит ограничение накопления внутриклеточного Ca²⁺ во внесинаптической зоне. Синаптические GluN2A-содержащие NMDAR, активируются гомоцистеином, что позволяет накапливать внутриклеточный Ca²⁺ в постсинаптических областях и пресинаптическом терминале, индуцируя синаптические колебания Ca²⁺.
 * NMDA-рецептор (NMDAR)— ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA).

Рис. 8. Активация гомоцистеином NMDA-рецептора [43]

как на продукцию АФК (активных форм кислорода) В-лимфоцитами NMDA действия не оказывал. В условиях индуцированного воспаления спинного мозга «*in vivo*» было показано, что Т-лимфоциты, мигрировавшие в очаг воспаления, презентуют NMDA-рецепторы на своей мембране. NMDA отрицательно влияет на реактивную способность лимфоцитов, препятствуя синтезу интерферона γ (IFN- γ) в субпуляциях НК-клеток и Т-лимфоцитов. Зайнуллина Л.Ф. идентифицировала субъединицы NMDA-рецепторов на Т-лимфоцитах и доказала изменение субъединичного состава NMDA-рецепторов: GluN1/GluN2B и/или GluN2D в нестимулированных клетках на GluN1/GluN2A и/или GluN2B в TCR-стимулированных Т-лимфоцитах [45]. Интактные и активированные *in vivo* нейтрофилы по-разному реагируют на повышенные концентрации гомоцистеина – у интактных клеток гомоцистеин выступает в роли умеренного супрессора уровня АФК (за счет ингибирования миелопероксидазы), а в условиях воспаления – индуктора продукции АФК [46].

2.3. Системная эндотелиальная дисфункция

Пласт эпителиальных клеток, располагающихся в монослое и отделяющий кровоток от более глубоких слоев стенки сосуда, называется эндотелий. Клетки эндотелия выполняют с одной стороны функцию барьера, с другой – являются одним из самых крупных паракринных органов, поддерживающих тонус и анатомическую структуру сосудистой стенки, сосудистый гомеостаз, местное воспаление. В настоящее время он признан диссеминированной, гетерогенной и динамичной структурой, обладающей иммунологическими, синтетическими, метаболическими, секреторными функциями, которые направлены на поддержание гомеостаза. Кроме того, эндотелиоциты выполняют транспортную функцию, осуществляя перенос газов, питательных веществ и метаболитов между кровью и тканями и рецепторную, обеспечивающую миграцию лейкоцитов в ткани. Нарушение баланса продукции этих веществ или/и механизмов их взаимодействия понимается как эндотелиальная дисфункция (ЭД) [47].

Возникшая ЭД приводит к вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток, накоплению в них липидов, тромбообразованию в сосудах, что способствует развитию атеросклероза, гипертонической болезни, венозным тромбозам и т.д. [48].

При этом, несмотря на большое количество исследований, посвященных развитию дисфункции эндотелия, ее механизмы развития до конца не изучены. Природа ее полиэтиологична, так как большое количество факторов оказывает влияние на целостность и функциональную активность эндотелия. Считается, что дисфункция эндотелия развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток, в том числе механически при повышенном артериальном давлении, свободными радикалами, образующимися при гипергомоцистеинемии, иммунной системой на фоне их модификации гомоцистеином-тиолактоном, факторами агрессии лимфоцитов при активации NMDA-рецепторов гомоцистеином и т.д. Это приводит к снижению продукции и/или биодоступности NO и повышенной активности PAC, увеличению синтеза эндотелина-1, и как следствие – к нарушению регуляции процессов вазоконстрикции и вазодилатации; активации локального иммунного ответа и формированию

провоспалительного статуса, формированию дисбаланса про- и антикоагулянтных факторов и гиперкоагуляции. Оксид азота кроме сосудорасширяющего эффекта оказывает противовоспалительный, антиагрегантный и антиоксидантный эффекты, способен уменьшать проницаемость сосудистой стенки, изменять деформабельность эритроцитов [49].

2.4. Нарушение процессов метилирования ДНК

Гипометилирование связывают с обменом гомоцистеина. В основе процесса метилирования лежит присоединение метильной группы к цитозину, нарушение данного механизма приводит к конформационным изменениям спирали ДНК и, как следствие, нарушению эффективного взаимодействия белков с этим участком ДНК [50]. Повышенные концентрации гомоцистеина нарушают процесс метилирования ДНК, что, в свою очередь, приводит к изменению экспрессии генов (в том числе эндотелия, гладкомышечных клеток сосудистой стенки) и нарушению обмена биологически активных молекул (таких как фосфолипиды, полисахариды, холин, катехоламины и др.). Некоторые исследователи предполагают, что гомоцистеин с одной стороны ингибирует рост клеток сосудистого эндотелия, с другой – вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, и как следствие этого вызывает внутрисосудистое сужение сосудов [51].

При проведении исследований на культурах клеток печени и микроглии было убедительно показано, что повреждение ДНК гомоцистеином опосредовано через активацию свободнорадикального окисления липидов, а действие S-аденозилметионина прямое [52].

2.5. Индукция апоптоза

Активация процесса апоптоза возможна двумя основными путями. Первый путь обусловлен возбуждением рецепторов, воспринимающих информацию извне клетки, поэтому его называют рецепторным, или внешним путем запуска программы апоптоза. Второй – митохондриальный, или внутренний, так как он начинается на внутренней мембране митохондрии и включается при внутренних изменениях или повреждении клетки [53] (рис. 9).

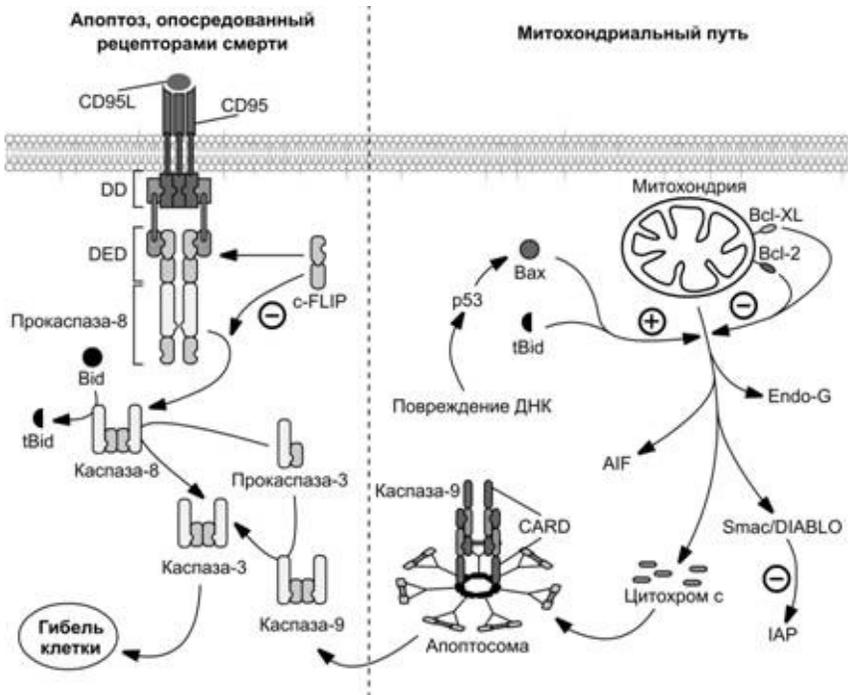


Рис. 9. Пути активации процесса апоптоза [53]

К «рецепторам смерти» относятся такие рецепторы, как Fas (CD95; APO-1), TNFR (tumor necrosis factor receptor) и т.д. Активируются они только после взаимодействия с ними специфического лиганда – FasL (Fas-лиганд), TNF (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли).

Далее, проактивированный рецептор в цитоплазме клетки присоединяет к себе домен клеточной смерти (для Fas – это домен смерти, ассоциированный с рецептором Fas, для TNFR – TNF receptor associated death domain). Затем, этот вновь образовавшийся комплекс, активируя прокаспазу 8, превращает ее в каспазу 8, инициирующую каспазу 3, что приводит к необратимой программируемой гибели клетки [54].

Во втором механизме запуск апоптоза индуцируется снижением мембранного потенциала митохондрии. Это, в свою очередь, вызы-

вает развитие отека митохондриального матрикса и раскрытие пор внутренней мембраны. Как следствие этого нарастает окислительно-восстановительный коллапс и появляются разрывы внешней мембраны митохондрии и выход митохондриальных белков в цитоплазму (в том числе и цитохрома С). Последний вызывает активацию каспазы 9, растормаживающей в свою очередь каспазы 3 и 7.

Таким образом, оба сигнальные пути апоптоза соприкасаются на этапе активации каспазы 3. В дальнейшем путь апоптоза у них протекает одинаково.

Развитие апоптоза возможно также в том случае, если так называемые «рецепторы зависимости» по какой-то причине не связались со своими специфическими лигандами. К ним относят рецепторы: DCC, UNC5H1-4, RET, MET, неогенин, EphA4, patched, ALK, TrkA, TrkC, рецептор нейтрофина p75NTR, рецептор андрогена, avb3- и a5b1-интегрины. Все они, имея совершенно разную структуру, обладают свойством вызывать апоптоз, находясь в инертном состоянии, и блокировать его после взаимодействия со своим лигандом [55].

Кроме двух основных путей индукции апоптоза существует, например, сигнальный путь эндоплазматического ретикулума, обусловленный стимуляцией прокаспазы 12 [56].

Особое внимание в последнее время уделяется процессам регуляции апоптоза в клетке. В настоящее время описан ряд веществ, регулирующих процессы апоптоза и способных, как стимулировать, так и ингибировать его.

К одному из основных стимуляторов апоптоза относится белок p53, участвующий в распознавании и проведении внутриклеточных сигналов, регуляции как деления, так и смерти клетки, координации в ней метаболических процессов, а также обеспечивающий регуляцию межклеточных взаимодействий. Причем его основной ролью является обеспечение стабильности генома [57].

Ингибитором апоптоза является белок Bcl-2, блокирующий митохондриальный сигнальный путь посредством восстановления ионного потенциала внутренней мембраны митохондрий, снижая повреждающий эффект АФК и стабилизации цитохрома С [58].

Доказано, что гипергомоцистеинемия активирует апоптотический процесс. Так, Kruman I.I. и соавторы в 2000 году продемонстрирова-

ли, что концентрация гомоцистеина влияет на величину и скорость развития апоптоза в эксперименте. Например, концентрация аминокислоты 250 мкМ вызывала апоптоз практически всех нейронов гиппокампа в культуре клеток в течение 28 ч, а концентрация 0,5 мкМ (что является нормой *in vivo*) в том же эксперименте приводила к апоптозу лишь у 40% нейронов в течение 96-144 часов [59].

Немецкие ученые обнаружили, что гомоцистеин способен связывать ионы Cu^{2+} , являющиеся кофактором цитохром-С-оксидазы, что вызывает инактивацию этого фермента, развитию окислительного стресса и апоптотической гибели нейронов [60].

Рае Y.S. и соавторы убедительно показали дозозависимую токсичность гомоцистеина на культуре гранулярных нейронов мозжечка. Гомоцистеин в дозе более 300 мкМ в течение 16-22 ч, активируя NMDA-рецепторы, вызывает усиленную продукцию свободных радикалов и запуск процесса апоптоза [61].

Продемонстрировано ингибирование активности нейронных сетей гомоцистеином и его окисленными производными. Причем, показано, что сам гомоцистеин блокирует спонтанную активность нейросети только при достаточно больших его концентрациях, а вот его окисленные производные, например гомоцистеиновая кислота, оказывают этот эффект даже в очень малых концентрациях. Эффект обусловлен воздействием аминокислот на NMDA-рецепторы нейронов [62].

3. РОЛЬ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГОМОЦИСТЕИНА

«Гипотеза гомоцистеина» первоначально основывалась на наблюдении, что повышенные уровни потенциально токсичной аминокислоты гомоцистеина в плазме натощак являются независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, а впоследствии это наблюдение распространилось на когнитивные функции, болезнь Альцгеймера и деменцию [63]. Недостаточность нескольких ключевых витаминов, участвующих в эффективной утилизации гомоцистеина в цикле метионина, в частности фолиевой кислоты, а также

витаминов В12 и В6, была признана в качестве основной причины нарушения обмена гомоцистеина. Механизмы, с помощью которых гомоцистеин оказывает такое пагубное воздействие на функции мозга, включают его роль в усилении окислительного стресса, ингибировании реакций метилирования, усилении повреждения ДНК и нарушении регуляции ее репарации, а также прямую и косвенную нейротоксичность, приводящую к гибели клеток и апоптозу. Предполагается, что эти процессы приводят к общим эффектам, таким как накопление бета-амилоида, гиперфосфорилированию, атрофии мозговой ткани и нарушению мозгового кровообращения.

Эта гипотеза была движущей силой не только для большинства наблюдательных исследований, изучающих эпидемиологические взаимосвязи между витаминами и сердечно-сосудистой или мозговой функцией, но и для огромных исследовательских усилий, которые сопровождалась потоком клинических испытаний, в которых применялась фолиевая кислота (либо отдельно, либо в сочетании с витамином В12, и реже с витамином В6). Данные исследования были проведены на основании того, что повышение уровня этих витаминов надежно снизит уровень гомоцистеина. Последний, вероятно, является простым биомаркером или эпифеноменом, связанным либо с циркулирующими уровнями соответствующих витаминов, либо с механизмом или процессом, связанным с заболеванием. Одним из печальных последствий «гипотезы гомоцистеина» являлось то, что она направила большинство клинических исследований в этой области на выяснение эффектов фолиевой кислоты и в меньшей степени витамина В12, за которым следует витамин В6 [64]. Потенциальные эффекты и роли остальных пяти витаминов группы В были почти полностью проигнорированы несмотря на то, что вся палитра витаминов группы В работает в сложном согласовании. Например, статус фолиевой кислоты и витаминов В6/В12 сам по себе зависит от уровня производных рибофлавина и флавопротеинов. Рибофлавин также необходим для метаболизма гомоцистеина в качестве кофактора. Поскольку витамины группы В растворимы в воде, любой избыток обычно выводится с мочой. С одной стороны, это означает, что они, как правило, безопасны в дозах, намного превышающих суточные, но, с другой стороны, они требуют более последователь-

ного потребления, чем жирорастворимые витамины. С точки зрения безопасности, только трем из восьми витаминов группы В был присвоен какой-либо верхний предел для ежедневного потребления, а остальные считались безопасными в любой дозе. В случае фолиевой кислоты, суточная дозировка определена от 200 до 400 мкг/сут.

Важность всех витаминов группы В для функционирования мозга иллюстрируется неврологическими и психиатрическими симптомами, обычно связанными с дефицитом любого из этих восьми витаминов. Например, основными симптомами дефицита витамина В6 являются неврологические, включая депрессию, когнитивное снижение, деменцию и вегетативную дисфункцию, а дефицит витамина В12 часто проявляется в виде неврологических симптомов до появления более типичных гематологических изменений. Примечательно, что в то время, как около трети людей, страдающих дефицитом фолиевой кислоты или витамина В12, страдают только анемией, аналогичная доля страдает только нервно-психическими симптомами. Действительно, более трети психиатрических госпитализаций были признаны страдающими дефицитом фолиевой кислоты или витамина В12 [65]. Никакое описание механизмов действия витаминов группы В не было бы полным без некоторого рассмотрения преобладающей механистической теории, которая определила большую часть исследований в этой области.

3.1. Фолиевая кислота (витамин В9)

Фолатом называют фолиевую кислоту, содержащуюся в натуральных продуктах. Фолат берет свое название от латинского слова *folia* – лист. Связано это с тем, что впервые фолаты были выделены из листьев шпината. Фолиевая кислота поступает в организм человека с пищей. Богаты фолиевой кислотой листовые овощи, чечевица, репа, спаржа, брокколи, а также говяжья печень, яичный желток и т.д. Современный стиль питания, включающий в себя большое количество картофеля, мяса и малое содержание растительной пищи – овощей и фруктов, приводит к гиповитаминозам группы В. Проведенные крупные исследования в Америке и Европе показали, что люди всех возрастов потребляют меньше фолатов, чем необходимо для нормального функционирования организма. Однако натуральные фолат-

ты, поступающие из пищевых продуктов, крайне нестабильны. Они теряют свою биологическую активность при хранении и термической обработке продуктов. При приготовлении пищи разрушается до 90% фолиевой кислоты [66, 67]. Следует отметить, что синтетическая фолиевая кислота химически более стабильна, не подвержена окислению, устойчива к термической обработке, не теряет свою активность в течение многих месяцев. Она является моноглутаматом, в клетках кишечника метаболизируется в активную форму. Синтетическая фолиевая кислота уже многие годы успешно применяется для фортификации муки в США и Канаде [67, 68].

Доказано, что фолаты синтезируются *E. coli*, *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp. *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium* spp., *Fusobacterium* spp. в толстом и в меньшей степени тонком кишечнике, но количество их минимально и недостаточно для закрытия потребности организма. Кишечная флора абсорбирует и утилизирует большую часть витамина B9 [69, 70].

Суточная потребность существенно варьирует в зависимости от возраста. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, суточная потребность в фолиевой кислоте для взрослого человека и детей старше 12 лет должна составлять 400 мкг, для детей в возрасте до 12 лет – 200 мкг, для детей первого года жизни – 40-60 мкг [71,72]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Фолиеводефицитная анемия» профилактическая доза фолиевой кислоты для детей до 3 лет составляет 25-50 мкг/сут., для детей 4-6 лет 75 мкг/сут и 100 мкг/сут для детей 7 лет и старше, назначается детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями и заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции. Для взрослых профилактическая доза фолиевой кислоты составляет 150-200 мкг/сут. Методические рекомендации Роспотребнадзора МР 2.3.1.0253 -21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» определяют физиологическую потребность для взрослых – 400 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 50 до 400 мкг/сутки [70,73,74]. Как мы видим, стабильная идеальная суточная потребность в фолиевой кислоте в разных странах варьирует. Необходимо помнить о том, что в кишечнике может метаболизироваться не более

200 мкг фолатов в сутки, остальная часть синтетической фолиевой кислоты будет всасываться в кровоток в свободном невосстановленном виде, что может привести к угнетению транспорта эндогенных активных фолатов, в результате чего формируется функциональная недостаточность витамина В 9 [75].

3.2. Кобаламин (витамин В12)

Витамин В12 – вещество, играющее ключевую роль для здоровья человека, участвуя в качестве кофермента во многих химических реакциях в организме человека. Дефицит витамина В12 является частой причиной гипергомоцистеинемии. В одноуглеродном метаболизме фолат служит поставщиком метила, а витамин В12 действует как кофактор фермента метионинсинтазы. Таким образом, равновесие фолата и витамина В12 – центральный регулятор метилирования ДНК и эпигенетической сети как в общей популяции, так и у пациентов с нефропатией. Кобаламин – один из самых сложных коферментов, существующих в природе: молекула состоит из кольца коррина и диметилбензимидазола. Фокусом структуры кобаламина является атом кобальта, удерживаемый в центре кольца коррина: он может образовывать от четырех до шести связей и существует в трех состояниях окисления: Со (III), Со (II), Со (I). В зависимости от окислительного состояния кобальта этот атом образует различное число связей, от шести до четырех; из них четыре всегда заняты атомами азота планарного кольца коррина [76].

Гидроксокобаламин и цианокобаламин являются наиболее часто используемыми формами в фармацевтических препаратах для добавления витамина В12. Гидроксокобаламин обычно встречается в природных источниках и в пищевых продуктах (рис. 10); эта форма более нестабильна по сравнению с цианокобаламином, но она также более плотно связывается с белками плазмы крови (транскобаламином) и, следовательно, дольше сохраняется в кровотоке.

В тканях-мишенях обе эти формы метаболизируются в две активные формы витамина В12: аденозилкобаламин в митохондриях и метилкобаламин в цитозоле. Эти молекулы являются кофакторами нескольких ферментов. Митохондриальная метилмалонил-КоА-мутаза использует гидроксокобаламин для катализации превра-

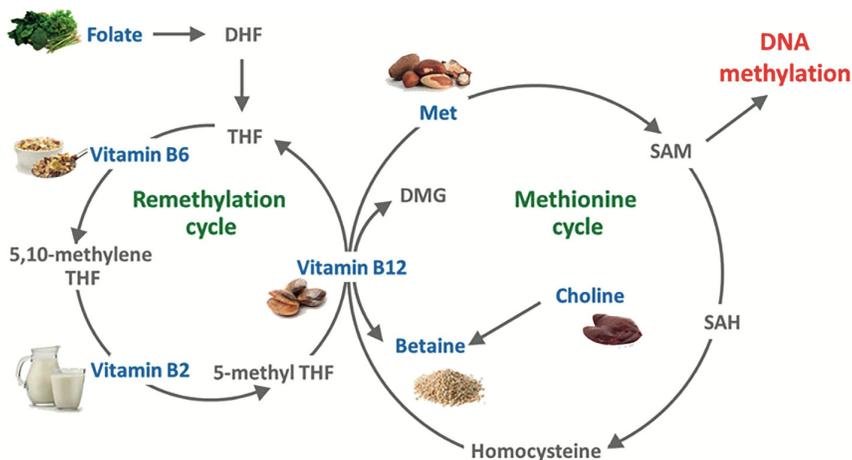


Рис. 10. Схематическое представление одноуглеродного метаболизма. DHF – дигидрофолат; DMG, N,N – диметилглицин бетаин; Met – метионин; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; THF – тетрагидрофолат [77]

шения L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это незаменимая реакция, участвующая в метаболизме жирных кислот; кроме того, сукцинил-КоА принимает участие в цикле Кребса, комплексе реакций, фундаментальных для производства клеточной энергии. Метионин, полученный в ходе реакции реметилирования, далее преобразуется в S-аденозилметионин; наконец, метильная группа S-аденозилметионина может быть пожертвована для образования широкого спектра жизненно важных метилированных соединений. Тесная корреляция между метилкобаламином и фолиевой кислотой ответственна за мегалобластную анемию, которая возникает при обоих дефицитах витаминов, часто сочетающаяся у пациентов с уремией, в результате ингибирования синтеза ДНК во время производства эритроцитов. Когда уровень кобаламина становится недостаточным, синтез ДНК нарушается и клеточный цикл не может прогрессировать от стадии роста G2 к стадии митоза; это приводит к продолжению роста клеток без деления, что служит причиной макроцитоза. Учитывая роль витамина B12 в метаболических путях человека, нередко можно обнаружить, что низкий уровень кобала-

мина коррелирует со многими различными физиопатологическими состояниями, такими как пожилой возраст, беременность, дефицит питания, бариатрическая хирургия, желудочно-кишечные заболевания, медикаментозное лечение и уремия, связанная с недоеданием. Этот дефицит обычно вызван нарушением всасывания или снижением потребления продуктов, богатых кобаламином [77].

Важно подчеркнуть, что данные об измерении содержания витамина В12 в сыворотке крови могут существенно зависеть от формы анализируемого кобаламина. Стандартный первый анализ для определения статуса витамина В12 – это измерение общего содержания витамина в сыворотке крови: широкодоступный, недорогой, автоматизированный иммунохемилюминесцентный анализ. Однако основное ограничение этого метода заключается в том, что он обнаруживает как неактивные формы, связанные с транскобаламином I и транскобаламином III, так и активную форму кобаламина в сыворотке крови. Измерение общего сывороточного витамина В12 не позволяет различать активную и неактивную формы, что является важным моментом, так как неактивная форма не транспортирует кобаламин в клетки. Таким образом, общий анализ сыворотки крови сам по себе не является надежным биомаркером статуса витамина В12, поэтому пациенты с сильными клиническими признаками дефицита кобаламина могут иметь уровень кобаламина в сыворотке крови, лежащий в пределах референтного диапазона [78]. При поиске других тестов для оценки основного функционального или биохимического дефицита наиболее полезными, хотя и нешироко используемыми в современной практике, являются гомоцистеин плазмы, метилмалоновая кислота плазмы и холотранскобаламин сыворотки. Наиболее распространенными признаками дефицита витамина В12 являются гематологические изменения и неэффективный эритропоэз [79].

3.3. Пиридоксин (витамин В6)

Витамин В 6 или пиридоксин – это водорастворимый витамин группы В. Название пиридоксин витамин В6 получил из-за строения своей молекулы, которая состоит из пиридинового кольца и гидроксильных групп. Витамин В6 человек получает с продуктами питания. Высокое содержание пиридоксина отмечено в сухих пивных

дрожжах, мясе, рыбе, отрубях злаковых растений, бобовых. Богаты витамином В6 бананы (до 4 мкг/г), свежий зеленый перец (53 мкг/г) [80,81].

Согласно Методическим рекомендациям Роспотребнадзора от 2021 года «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» физиологическая потребность для взрослых составляет 2,0 мг/сутки, для детей – от 0,4 до 2,0 мг/сутки [74].

Активная форма пиридоксина пиридоксаль-5-фосфат участвует во многих физиологических процессах и служит кофактором более 100 ферментов. Пиридоксин способствует усвоению такого важного для организма микроэлемента как магний. К дефициту пиридоксина может приводить ряд факторов, таких как прием лекарственных препаратов (антибиотики, КОК), угнетающих обмен витамина В6, большая физическая нагрузка, кишечные инфекции, избыточное поступление с пищей белков, в составе которых содержится метионин, триптофан, цистеин. В связи с тем, что недостаток пиридоксина вызывает дефицит магния, гиповитаминоз витамина В6 выражается в повышении раздражительности, появлении заторможенности, снижении аппетита. Дефицит витамина В6 может привести к развитию периферических невропатий, патологии кожи и слизистых оболочек, психических расстройств [82].

3.4. Ниацин (витамин В3)

Никотиновая кислота и никотинамид в совокупности называются ниацином (витамин В3) и относятся к группе коферментов, которые контролируют получение энергии из углеводов и несколько окислительно-восстановительных реакций. Они являются предшественниками никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ). НАД и НАДФ, которые служат кофакторами для нескольких клеточных окислительно-восстановительных реакций, таким образом, являются важными игроками в поддержании клеточного метаболизма и дыхания. Потребление ниацина необходимо для регуляции физиологических процессов, сохранения генетической стабильности и контроля эпигенетических изменений, которые модулируют метаболизм и старение. Таким об-

разом, ниацин играет решающую роль в заболеваниях, связанных со старением, таких как рак, атеросклероз, метаболические нарушения и почечная недостаточность [83].

Кроме витаминов группы В в метаболизме гомоцистеина принимают участие такие биологически активные вещества как холин и бетаин. Холин участвует в различных механизмах, таких как синтез нейромедиаторов (ацетилхолин), сигнализация клеточных мембран (фосфолипиды), транспорт липидов (липопротеины) и одноуглеродный метаболизм, действуя аналогично фолиевой кислоте в качестве поставщика метила для поддержки регенерации метионина. Хотя клетки печени способны синтезировать холин, такого эндогенного количества недостаточно для удовлетворения общих потребностей человека. По этой причине холин был признан важным питательным веществом, поскольку необходимо дополнительное потребление его с пищей. Современная диета, по-видимому, не обеспечивает достаточного потребления холина (суточная потребность: 550 и 425 мг/сут для мужчин и женщин соответственно). По аналогии с другими метильными донорами, дефицит холина также приводит к гипергомоцистеинемии и эпигенетической дисрегуляции генов, контролируемых посредством метилирования [84]. Напротив, пациенты с хронической болезнью почек склонны накапливать холин из-за нарушения его выведения, которое физиологически происходит через выведение мочи. Гемодиализ способен удалить холин, который так или иначе возвращается к исходному уровню только через 6 ч. Степень потребления холина с пищей является особенно важным вопросом у пациентов с нефропатией, поскольку его накопление в крови запускает ряд метаболических реакций, контролируемых диетой, кишечным микробиомом, что приводит к высвобождению оксида триметиламина, проатерогенного уремического токсина.

Бетаин – это вещество, содержащееся в различных пищевых источниках, которое также может быть синтезировано из холина и действует как альтернативный метильный донор при реметилировании гомоцистеина до метионина, реакции, катализируемой ферментом бетаиновой гомоцистеинметилтрансферазой. Таким образом, бетаин участвует в контроле соотношения индекса метилирования и в эпигенетической регуляции генов через метилирование ДНК. У мле-

копитающих бетаин особенно распространен в почках. Он обычно фильтруется клубочками, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах путем котранспорта с N^8+ или H^+ через люминальную плазматическую мембрану, являясь осмопротектором. Бетаин присутствует в плазме крови около 0,1 мМ, частично образуется из пищи и частично в результате метаболизма холина в печени [85].

Метаболизм гомоцистеина в значительной степени зависит от уровня витаминов – кофакторов ферментов этих путей. Так, ферменты транссульфирования, цистатионинсинтаза (CBS) и цистатионин гамма-лиаза (CSE), содержат пиридоксаль-фосфат (витамин В6). Метионин-синтаза содержит кобаламин (витамин В12) как простатическую группу и использует производное фолиевой кислоты (N-5-метил-тетрагидро-фолиевую кислоту) в качестве донора метильной группы. Поэтому недостаток этих витаминов часто коррелирует с гипергомоцистеинемией [86].

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ОРГАНИЗМЕ

В настоящее время выделяют наследственные и ненаследственные факторы, влияющие на обмен гомоцистеина. К основным наследственным факторам, регулирующие уровень гомоцистеина в крови относят:

- генетический полиморфизм ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, *MTHFD1*;
- генетический полиморфизм гена транссульфурации гомоцистеина цистатионинбета-синтазы (CBS)
- генетический полиморфизм генов клеточных переносчиков фолата: восстановленного переносчика фолата (RFC), рецепторов фолата (FR), транспортера фолата с протонной связью (PCFT);
- врожденные ошибки всасывания или внутриклеточной переработки кобаламина: дефицит желудочного внутреннего фактора (GIF), синдром Иммерслунда-Грейсбека (AMN; CUBN); и дефицит транскобаламинов (TCN2): *cb1F* (*LMBRD1*), *cb1J* (*ABCD4*), *cb1C* (*MMACHC*) и *cb1D*-*ММАНСу* (дефекты *ММАДНС*)

– полиморфизм генов, кодирующих бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (ВНМТ и ВНМТ2).

4.1. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла

Фермент 5-10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR) участвует в пути трансметилирования, который включает превращение гомоцистеина в метионин. Ген этого фермента расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и кодирует димерные белки. Основным продуктом гена МТНFR является белок массой 77 кДа, вторая изоформа массой 70 кДа обнаружена у человека. МТНFR катализирует необратимое восстановление 5-10-МТНФ до 5-МЕТИЛТГФ, циркулирующей формы фолата, используемой при реметилировании гомоцистеина до метионина. В общей сложности было зарегистрировано 34 редких мутации, и местоположение мутации может влиять на ее воздействие. Например, в зависимости от их размера экзоны гена 5 и 6 содержат наибольшее количество мутаций, которые могут быть более вредными, поскольку эти экзоны расположены в пределах каталитического домена и могут играть роль в связывании субстрата. S. Harvey Mudd и др. (1972 г.) опубликован первый отчет об участии МТНFR в заболевании после выявления пациента с гомоцистинурией из-за тяжелого дефицита МТНFR. В 1988 году термолабильный вариант фермента МТНFR был идентифицирован у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Этот дефицит был более мягким, но более распространенным и вызывал умеренное повышение уровня гомоцистеина, что может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [87,88].

Двумя наиболее распространенными врожденными полиморфизмами МТНFR в европейской популяции являются МТНFR 677C>T и МТНFR 1298A>C. Считается, что наиболее частой причиной повышенных уровней гомоцистеина является полиморфизм МТНFR C677T (новая номенклатура, с.665C> T, где “с” обозначает кодирующую ДНК в качестве эталонной последовательности; термины C677T или C665T больше не рекомендуются; rs1801131 в соответствии с базой данных однонуклеотидных полиморфизмов). Этот полиморфизм включает замену цитозина на тимин в положении 677,

что приводит к замене аминокислоты с аланина на валин в ферменте. Эта распространенная мутация в гене *MTHFR* влияет на уровни гомоцистеина и, как полагают, способствует гипергомоцистеинемии, снижению уровня фолиевой кислоты и ряду заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сообщается, что мутация С677Т нарушает термостабильность, приводя к дисфункции фермента. Этот продукт называется термолабильным, поскольку активность фермента снижается при температурах выше 37°C. Активность фермента *MTHFR* оказалась на 50-60% ниже у гомозиготных по С677Т пациентов (ТТ), причем активность снижалась на 65% при 46°C. Вариант СТ встречается у 20-40% белого населения и 1-4% большинства других этнических групп. Вариант ТТ встречается примерно у 10% населения в Европе в целом. Исследователи, изучающие этническое и географическое распределение полиморфизма гена С677Т *MTHFR* у новорожденных в 16 регионах Европы, Азии, Австралии, Ближнего Востока и Америки, сообщили, что генотип ТТ чаще наблюдался в Китае, Мексике и Южной Италии, а особенно низкая частота наблюдалась у новорожденных африканского происхождения (J.A. Schneider и др., 1998 г.). Следовательно, распространенность полиморфизма С677Т зависит от этнической принадлежности и географического положения, при этом повышенная распространенность отмечается в итальянском и испаноязычном населении и низкая распространенность – в афроамериканском и африканском населении к югу от Сахары [89,90,91].

Другой часто встречающийся полиморфизм расположен в положении 1298 гена *MTHFR* и включает замену аденина цитозином (новая номенклатура, с.1286А>С, где “с” обозначает кодирующую ДНК в качестве эталонной последовательности; термин А1298С больше не рекомендуется; rs1801133 согласно базе данных однонуклеотидных полиморфизмов), что приводит к замене аминокислоты с глутамата на аланин (Glu429Ala) в ферменте. Эта мутация также приводит к снижению активности фермента, хотя и не в такой степени, как вызванная полиморфизмом С677Т. Этот полиморфизм обнаружен у 8-15% общей белой популяции (в азиатской популяции – от 1% до 4%) [89].

Снижение активности *MTHFR* более выражено у людей, которые являются комбинированными гетерозиготами, то есть у тех, у кого

одновременно имеется вариант 677C>T в одном аллеле гена MTHFR и вариант 1298A>C в другом аллеле (по новой номенклатуре MTHFR с. [665C>T]; [1298A>C]) [89,90,91].

Носительство гетеро- или гомозиготных вариантов полиморфизмов MTHFR связано с генетически детерминированной предрасположенностью к повышению уровня гомоцистеина в крови. У таких людей чаще обнаруживается умеренная гипергомоцистеинемия – чаще всего уровень гомоцистеина в плазме крови натошак составляет менее 30 мкмоль/ л в случае дефицита фолиевой кислоты, связанной пищей (в основном из зеленых листовых овощей) [89].

Исследования показали связь между полиморфизмами генов MTHFR, особенно C677T и A1298C, и несколькими патологиями, включая заболевания почек, ССЗ, дефекты нервной трубки, рак и заболевания печени.

Считается, что полиморфизмы C677T и A1298C вносят основной вклад в гипергомоцистеинемия, приводящую к повышенному риску развития тромбоза. Сюань и др. сообщалось, что полиморфизм C677T связан с 50% снижением активности фермента MTHFR, а также повышением гомоцистеина в плазме и снижением концентрации фолиевой кислоты в плазме, что может способствовать эндотелиальной дисфункции и увеличивать риск развития различных ССЗ [89, 90].

Характеристики дисфункции фермента MTHFR включают повышенный уровень гомоцистеина в плазме, который часто используется в качестве первого показателя, повышенный уровень SAH и цистатионина в плазме и сниженный уровень метионина и SAM. Эти дисбалансы объясняются нарушением метаболизма метионина, который может дополнительно влиять на метилирование ДНК и экспрессию генов. У пациентов с дефицитом MTHFR могут наблюдаться задержки в развитии, неврологические и сосудистые проблемы, судороги или тромбоз. Дефициты MTHFR являются наиболее часто встречающимися врожденными нарушениями метаболизма фолатов [89, 90].

Исследования показали связь между гипергомоцистеинемией и низкой минеральной плотностью костной ткани, а также уровнями СРБ, витамина D, витамина B12 и фолиевой кислоты у женщин в

постменопаузе. В одном из исследований были отобраны двести пятьдесят женщин (в возрасте 50-65 лет) и разделены на две группы в зависимости от минеральной плотности костной ткани. Из 250 женщин у 155 была низкая минеральная плотность костной ткани, а у 97 женщин МПКТ минеральная плотность костной ткани была в пределах нормы. У женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани наблюдались повышенные уровни гомоцистеина и СРБ и сниженные уровни витамина В12, витамина D и фолиевой кислоты. Кроме того, 77% женщин с низкой минеральной плотностью костной ткани имели полиморфизм С677Т МТНFR, в то время как только 37% женщин с нормальной минеральной плотностью костной ткани имели мутацию. Эти результаты предполагают связь между полиморфизмом С677Т МТНFR и повышенными уровнями гомоцистеина и воспалением, которые могут дополнительно влиять на начало остеопороза [89, 90, 93, 94].

Фермент МТНFR участвует в образовании SAM, который отдает метильную группу для протекания реакций, катализируемых катехол-О-метилтрансферазой, ферментом, который участвует в регуляции гормонов, тем самым инактивируя катехолэстрогены и играя роль в метаболизме эстрогенов. Катехоловые эстрогены могут способствовать увеличению продукции АФК, тем самым вызывая повреждение ДНК, окислительное повреждение клеток и воспаление, а также могут дополнительно влиять на канцерогенез и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования показали, что вызванная эстрогенами гипертензия зависит от возраста и пола; следовательно, полиморфизмы в гене МТНFR могут способствовать нарушению метаболизма эстрогенов и, в свою очередь, влиять на эстроген-ассоциированные заболевания [95].

Было показано, что полиморфизм МТНFR С677Т связан с воспалительными заболеваниями, такими как псориаз (чешская популяция) и воспалительное заболевание кишечника (ирландская популяция), в то время как оба варианта С677Т и А1298С были связаны с ревматоидным артритом в европейской и азиатской популяции [96].

Системное воспаление связано с несколькими заболеваниями, включая диабет, ишемическую болезнь сердца и рак. Исследования показали наличие воспалительных процессов в бета-клетках подже-

лудочной железы у пациентов с диабетом, а резистентность к инсулину была связана с воспалением, вызванным цитокинами. Кроме того, считается, что воспалительные клетки и цитокины (TNF α , IL-1, IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)) играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Khalighi et al. исследовали, способствуют ли полиморфизмы гена MTHFR системному воспалению в когорте из 292 пациентов путем определения двух маркеров системного воспаления, а именно соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). В этом исследовании сообщалось, что вариант A1298C вызывал противоположные эффекты по сравнению с вариантом C677T. Результаты показали, что у пациентов с вариантом C677T уровень NLR был выше, чем у пациентов с диким типом C677T, в то время как у пациентов с вариантом A1298C уровень NLR и PLR был ниже, чем у пациентов с диким типом A1298C. Вышеупомянутые исследования предоставляют убедительные доказательства, которые предполагают связь между системным воспалением и полиморфизмами гена MTHFR [96].

Во многих исследованиях сообщалось об ассоциациях между полиморфизмами гена MTHFR, повышенными уровнями гомоцистеина и сердечно-сосудистыми осложнениями. В метаанализе, проведенном Shan Kang и соавт. (2013 г.) сообщалось о связи между повышенным уровнем гомоцистеина в плазме и повышенным риском геморрагического инсульта. Mariska Klerk и др. (2002 г.) показали, что пациенты с полиморфизмом C677T имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а Yang et al. (2013 г.) наблюдали повышенный риск развития диабетической нефропатии в популяции европеоидной расы с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и полиморфизмом C677T, в то время как Frosst et al. (1995 г.) предположили, что мутация C677T может играть роль в сосудистых заболеваниях. Kluijtmans et al. (1996 г.) продемонстрировали, что гомозиготный полиморфизм гена C677T MTHFR ассоциирован с трехкратным повышением риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако также существуют противоречивые данные. Casas, J.P. и др. (2013 г.) не выявили ассоциации с развитием диабета в азиатских, европейских и африканских когортах [96].

Bahadır A. и соавт. (2015 г.) оценили влияние полиморфизма гена MTHFR C677T на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом. В исследование были включены пациенты с СД2 и тяжелыми ССЗ, но без нефропатии или ретинопатии. Исследователи использовали полимеразную цепную реакцию – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP, ПЦР-ПДРФ) для определения наличия полиморфизмов MTHFR C677T и сообщили о 31, 62 и 14 субъектах с генотипами CC, CT и TT соответственно. Результаты показали отсутствие корреляции между генотипами MTHFR и несколькими измеряемыми параметрами, включая площадь висцерального жира, продолжительность диабета, профилями холестерина и триглицеридов, уровнями витамина B12, гомоцистеина и HbA1c и глюкозой плазмы натощак. В этом исследовании был сделан вывод, что полиморфизм MTHFR C677T не может быть использован для оценки риска ССЗ у пациентов с диабетом. Однако следует отметить небольшой размер выборки наряду с отсутствием информации об образе жизни, такой как статус курения, потребление алкоголя, а также информации, касающейся привычек питания и физической активности [95,96].

Гипергомоцистеинемия связана с повышенной частотой венозного тромбоза. Однако исследования предоставили противоречивые сообщения относительно того, способствует ли полиморфизм C677T MTHFR развитию тромбоза. Некоторые исследователи не сообщали об отсутствии связи между полиморфизмом C677T и тромбозом (Bahadır, A., 2002 г.; Lu, Y., 2002г.), в то время как другие сообщали о значительных ассоциациях между ними или сообщали, что полиморфизм является фактором риска развития тромбоза (Quéré. I., 2002 г.; Keijzer. M.B, 2002 г.; Li. X.M., 2002 г.) [96].

Несколько исследований показали, что полиморфные варианты гена MTHFR могут способствовать нарушениям в путях метаболизма гомоцистеина, что, в свою очередь, усугубляет осложнения, связанные с СД2 (Tavakkoly Bazzaz J., 2010 г.; Mehri. S., 2010 г.). По сообщениям, высокие уровни гомоцистеина были связаны с повышенным риском ССЗ у пациентов с диабетом, способствуя дисфункции эндотелия и увеличивая вероятность развития атеросклероза (Pollex, R.L., 2005 г.). Xuan, C. (2011 г.) и др. выявил связь между полиморфизмом C677T и

риском развития инфаркта миокарда, но Alizadeh et al. (2016 г.) не подтвердили этой связи в модели ТТ и СТ [96].

Ген метионинсинтазы (MTR) и редуктазы метионинсинтазы (MTRR) также участвуют в генетической регуляции уровня гомоцистеина.

Ген MTR кодирует фермент, зависимый от витамина B₁₂, и далее превращает 5-метилтетрагидрофолат (5-метил ТГФ) и гомоцистеин в тетрагидрофолат (ТГФ) и метионин соответственно. Этот процесс необходим для поддержания достаточного количества пулов тетрагидрофолата и метионина в клетке. Ген метионинсинтазы человека (MTR) расположен на хромосоме 1q43; его размер составляет 105,24 т.н. и состоит из 33 экзонов. Кроме того, он продуцирует около 1265 аминокислотных остатков и весит 140,5 кДа. Метионинсинтаза – это цитоплазматический фермент, который катализирует реметилирование гомоцистеина в метионин. В этой реакции метильная группа 5-метилтетрагидрофолата переносится на ферментную связь cob(I) аламина с образованием метилкобаламина, с последующим переносом метильной группы на гомоцистеин для преобразования в метионин. В гене MTR существует полиморфизм, который расположен в положении 2756 нуклеотидной цепи (MTR 2756A> G) и он превращает аспарагиновую кислоту в глицин. MTR 2758 C> G является другим полиморфизмом, и, по-видимому, он редко проявляется в популяциях. Полиморфизм MTR 2756A>G влияет на распределение формилтетрагидроптероилглутаминовой кислоты (H4PteGlu) в эритроцитах, а генотип MTR 2756AG ассоциирован с большим количеством формил-H4PteGlu по сравнению с 5-метил-H4PteGlu, обнаруживаемым у лиц с аллелями дикого типа. Эта взаимосвязь отсутствовала в эритроцитах лиц с дефектом нервной трубки (NTD) [97, 98, 99].

Влияние MTR 2756A> G на уровень общего гомоцистеина в плазме крови все еще остается предметом дискуссий. В одном из исследований наблюдалась ассоциация между MTR 2756A>G и повышенными уровнями общего гомоцистеина, в то время как такая ассоциация не была подтверждена в других исследованиях. Кроме того, наблюдалась связь между MTR 2756A>G и низкими уровнями гомоцистеина в плазме. У мышей полная потеря активности MTR приводит к ранней эмбриональной летальности. Сообщалось, что

полиморфизм MTR 2756A>G, а также гетерозиготный генотип MTR 2756AG связаны с тяжестью ишемической болезни сердца и рассматривались как фактор высокого риска их возникновения. Однако различные исследования не показали связи между полиморфизмом MTR 2756A>G и врожденными дефектами, цереброваскулярными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, и ранним началом сосудистого тромбоза [99, 100].

Ген MTRR является одним из наиболее важных генов и был хорошо изучен. Редуктаза метионинсинтазы (MTRR) является одним из ключевых регуляторных ферментов, участвующих в метаболическом пути гомоцистеина. Во время реметилирования, катализируемого метионинсинтазой (MTR), метильная группа 5-метилтетрагидрофолата переносится на гомоцистеин, и в такой кобаламинзависимой реакции кофактор cob(I)аламин окисляется до cob(II)аламина, который инактивирует MTR. Катализируя восстановительное метилирование cob(II)аламина, MTRR восстанавливает активность MTR. Ген MTRR состоит из 66 п.н.. Полиморфизм MTRR 66A> G приводит к дефициту MTRR путем превращения изолейцина в метионин (Ile22Met). Доказано, что полиморфизм A66G в 4 раза снижает активность фермента MTRR, что впоследствии может повлиять на функцию MTR и нарушить цикл метионин/гомоцистеин. Полиморфизм A66G широко распространен. Так, частота гомозиготных носителей аллеля 66G в европейской популяции составляет от 12 до 29 % [97, 98].

Также известно, что трехфункциональный фермент метилтетрагидрофолатдегидрогеназа/метинилтетрагидрофолатциклогидролаза/формилтетрагидрофолатсинтетаза (MTHFD1) участвует в регуляции метаболизма циркулирующего гомоцистеина. Было показано, что у гомозигот MTHFD1 (G1958A) уровни гомоцистеина при заболеваниях сердца и дисгенезе нервной трубки повышаются в зависимости от уровней фолатов [89].

4.2. Генетический полиморфизм генов клеточных переносчиков фолата

Фолаты представляют собой частично гидрофильные анионы, которые нелегко диффундируют через биологические мембраны. У млекопитающих обнаружены 3 основные транспортные системы

переносчиков фолатов с различным распределением в тканях, сродством к субстрату и специфичностью, а также оптимальным рабочим рН: восстановленный переносчик фолата (RFC), рецепторы фолата (FR), транспортер фолата с протонной связью (PCFT) [89].

Восстановленный переносчик фолиевой кислоты

Восстановленный переносчик фолата (RFC), также обозначаемый как SLC19A1, по-видимому, является основным путем доставки фолата из сыворотки и внеклеточного пространства в большинство клеток в физиологических условиях. RFC является повсеместным переносчиком, обнаруживаемым в плаценте, лейкоцитах крови, почках, легких, костном мозге; гепатоцитах, тонком кишечнике и толстой кишке (апикальная мембрана), эпителиальных клетках сосудистого сплетения (апикальная мембрана), базолатеральной мембране эпителия почечных канальцев. RFC экспрессируется повсеместно с максимальной плотностью в плаценте, играя важную роль в трансплацентарном транспорте фолата [89,101].

RFC функционирует как двухвалентный анионообменник и не связан напрямую с гидролизом АТФ и не зависит от обмена Na^+ / H^+ . RFC опосредует векторный транспорт фолатов в зависимости от трансмембранного анионного градиента, обеспечиваемого в основном органическими фосфатами (АМР, тиаминпирофосфат) и фолатами. Трансмембранный градиент органических анионов создается независимыми выходными насосами, высокочувствительными к энергетическому балансу клетки. Фактически, RFC работает как двунаправленный транспортер восстановленных фолатов, антифолатов вместе с тиаминпирофосфатом, также обеспечивающих их экспорт из клетки. RFC обладает низким сродством к фолиевой кислоте (константа Михаэлиса (K_m) 200-400 м), но сродство в ~ 50-100 раз выше для метаболически активных восстановленных фолатов (K_m 1-10 м) и “общих” антифолатов (например, метотрексата, пралатрексата, пириметамин), обеспечивая конкурирующий транспорт этих веществ [89,101].

Ген RFC человека расположен на хромосоме 21q22.3 и содержит 5 экзонов, кодирующих белок, состоящий из 591 аминокислоты. Кроме того, существует до 6 альтернативных не кодирующих областей, кото-

рым предшествует отдельный промотор. Регуляция экспрессии гена RFC представляется сложной и не очень хорошо изученной. Множественные транскрипты RFC идентифицируются благодаря альтернативному сплайсингу одного локуса гена. Альтернативные промоторы транскрибируют последовательности с образованием до 15 различных 5'-нетранслируемых областей, объединенных в общую кодирующую последовательность. Был описан альтернативный сплайсинг для некодирующих экзонов A1/A2, A, B и D 5'-нетранслируемой области, который связан с глубоким снижением активности RFC. Мыши с RFC-нулевым уровнем показали очень высокую эмбриональную летальность наряду с отсутствием эритропоэза в костном мозге, селезенке, печени и лимфоидным истощением в селезенке и тимусе. При недостаточном поступлении фолиевой кислоты во время беременности возможны живорождения, но выжившие щенки погибают в течение двух недель из-за угнетенного кроветворения [89,101].

Полиморфизм RFC изучался в основном в клинических аспектах: резистентность к метотрексату, гипергомоцистеинемия, риск развития рака, наследственные дефекты нервной трубки и синдром Дауна. Наиболее распространенные и лучше всего изученные полиморфизмы находятся как в промоторной области (G80A), так и в промоторах A1/A2 и A. Полиморфизм G80A может быть связан с понижением регуляции RFC, приводящим к дефициту фолата и неэффективности метотрексата, хотя это не подтверждено в других исследованиях. Повышенный уровень гомоцистеина был обнаружен у гомозигот по полиморфизму G80G в гене RFC и полиморфизму T677T в гене MTHFR ($p < 0,05$ по сравнению с генотипами G80G/C677C и G80G/C677T). При ревматоидном артрите полиморфизм G80A вместе с полиморфизмом гена γ -глутамилгидролазы T401C ассоциированы со значительным снижением внутриклеточного содержания полиглутамата метотрексата по сравнению с AA-генотипом. Это может объяснить ассоциацию полиморфизма G80A с токсичностью метотрексата, проявляющуюся при остром лимфобластном лейкозе [89]

Рецепторы фолата

У человека описаны три изоформы рецептора фолата (FR): α , β , γ . FR α и FR β представляют собой гликопротеины, прикрепленные

гликозилфосфатидилинозитолом к клеточной мембране и имеющие массу 38-40 кДа. FRS характеризуются высоким сродством к фолиевой кислоте и 5-метил-ТГФ (константа диссоциации, Кд 1-10 нМ) и более низким по сравнению с другими производными фолата (Кд 10-300 нМ) [89].

FR α , β и γ представляют собой гомологичные белки, кодируемые тремя различными генами, расположенными в виде кластера на хромосоме 11. Ген FRA содержит 7 экзонов и 6 интронов, имеющих сложную организацию и транскрипцию. Наличие множественных транскриптов возможно благодаря существованию 2 промоторных областей и альтернативному сплайсингу экзонов 1-4. Гены FR β и FR γ содержат 5 экзонов, 4 интрона и 1 промотор, кодирующий один транскрипт. В клеточных культурах активность FRA может повышаться за счет внутриклеточного снижения метаболически активных фолатов и избытка гомоцистеина. Такая обратная связь, по-видимому, опосредуется взаимодействием гомоцистеина с мРНК FRA или гипометилированием гена FRA, который богат G основаниями, сильно подверженными метилированию. Таким образом, дефицит фолиевой кислоты может действовать как эпигенетический стимул для экспрессии FRA. Тот же эпигенетический механизм может объяснить сверхэкспрессию FRA в опухолях. Несколько исследований показали ее отрицательную регуляцию эстрогенами и положительную регуляцию тамоксифеном, дексаметазоном, глюкокортикоидным рецептором и ретиноевой кислотой. Вполне вероятно, что FRA в первую очередь находится под влиянием стероидных гормонов, в то время как FR β регулируется ретиноидными соединениями. Повышенная экспрессия FRs связана с перегруппировкой в промоторной области FR, приводящей к появлению новых транскриптов с повышенной стабильностью. Избыточная экспрессия FR, вероятно, способствует устойчивости к антифолатам из-за конкуренции фолатов с антифолатами при интернализации. Многие детали регуляции генов FR остаются неясными [89].

Функция гена FRA играет существенную роль во время эмбрионального развития, но, по-видимому, не так важна во взрослой жизни, за исключением транспорта фолатов в ЦНС. Мыши с FRA-нулевым уровнем эмбрионально летальны в отсутствие специаль-

ных добавок фолата во время беременности. FR β -нулевые мыши не экспрессируют патологический фенотип. У человека мутации в генах FRs, по-видимому, встречаются нечасто. Было обнаружено несколько скрытых мутаций, включая те, которые влияют на трансляцию, связывание FRA с мембраной и интернализацию фолата и действие факторов транскрипции. В более позднем возрасте эти легкие дефекты могут предрасполагать к гипергомоцистеинемии, повышенному почечному клиренсу фолатов, незначительному снижению содержания фолатов в сыворотке крови и т.д. Церебральный дефицит фолата (CFD) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое биаллельными патогенными вариантами гена FRA с потерей функции, приводящими к нарушению транспорта фолата из крови в мозг через сосудистое сплетение. Сообщалось о нескольких семьях с этой аномалией [89].

Транспортер фолата, связанный с протоном

Связанный с протоном переносчик фолатов (PCFT), также обозначаемый как SLC46A1, был описан в 2006 году. В отличие от RFC характеризуется высоким сродством к фолатам при низком pH. PCFT функционирует как фолат-протонный симпортер.

PCFT можно рассматривать как классический апикальный эпителиальный транспортер, обеспечивающий абсорбционную функцию. Высокая экспрессия PCFT обнаружена в энтероцитах (максимально – в проксимальном отделе тощей кишки и двенадцатиперстной кишки), почечных канальцах, гепатоцитах, плаценте, сетчатке. Считается, что PCFT играет важную роль в всасывании фолиевой кислоты в кишечнике [102].

Ген SLC46A1 расположен на хромосоме 17q11p2. Миссенс-мутация с потерей функции связана с серьезной патологией, известной как наследственная мальабсорбция фолатов. Наследственная мальабсорбция фолатов является аутосомно-рецессивным панэтническим заболеванием; в мире описано 38 семей, страдающих этим заболеванием. У гетерозигот нет симптомов.

У мышей, получающих диету с дефицитом фолиевой кислоты, экспрессия RFC и PCFT увеличивается в тонком кишечнике. Хотя лежащие в основе регуляторные механизмы недостаточно изучены,

можно предположить, что в этом может быть замешано метилирование областей регуляторных генов [89, 102, 103].

4.3. Врожденные ошибки всасывания или внуклеотидной переработки кобаламина

Существуют клинические примеры, которые должны инициировать измерение уровня гомоцистеина в крови, а также дальнейшую диагностику, направленную на поиск врожденных ошибок метаболизма и нарушения всасывания и поступления витамина B12 (кобаламина).

Гомоцистеин либо транссульфируется с образованием цистатионина, а затем цистеина, либо повторно метилируется до метионина. Реакция транссульфурации зависит от фермента цистатионин бета-синтазы и его кофактора витамина B6. Реакция повторного метилирования не только включает ферменты метионинсинтазу и метионинсинтазоредуктазу, но также зависит от кофактора кобаламина и от обеспечения метильными группами фолатного цикла [92, 104, 105].

Исходя из этой предпосылки, неудивительна тяжесть клинических проявлений врожденных нарушений метаболизма, таких как классическая гомоцистинурия или дефект кобаламина C (cblC), влияющих на этот путь (табл. 1) [92].

Таблица 1

Врожденные ошибки и приобретенные состояния, связанные с повышенным содержанием общего гомоцистеина в крови

	Ген	МIM-код	MMA	Сbl
¹ Дефицит CBS (классическая гомоцистинурия)	CBS 21q22.3	236200	n	*
Приобретенные состояния, приводящие к снижению поступления / абсорбции кобаламина				
² Дефицит нутриционного холестерина, включая неонатальный, из-за дефицита холестерина у матери	—	—	↑	↓
² IF / антитела к париетальным клеткам желудка	—	—	↑	↓

	Ген	МIM-код	ММА	СbI
² Дефицит внутреннего фактора желудка	GIF 11q12.1	261000	↑	часто ↓
Врожденные ошибки всасывания кобаламина				
² Синдром Имерслунда-Греббека	AMN 14q32.32 CUBN 10p13	261100	↑	часто ↓
² Дефицит транскобаламинов	TCN2 22q12.2	275350	↑	*
Комбинированные врожденные ошибки реметилирования				
² Дефект cblF	LMBRD1 6q13	277380	↑	*
² Дефект cblJ	ABCD4 14q24.3	614857	↑	*
² Дефект cblC	MMACHC 1p34.1	277400	↑	*
² Дефект cblD-ММАНсу	MMADHC 2q23.2	277410	↑	*
Изолированные врожденные ошибки реметилирования				
² Дефект cblD-Нсу	MMADHC 2q23.2	277410	n	*
² Дефект cblE	MTRR 5p15.31	236270	n	*
² Дефект cblG	MTR 1q43	250940	n	*
² Дефицит МТНFR	MTHFR 1p36.22	236250	n	*

¹высокий уровень метионина; ² низкий или нормальный уровень метионина

Уровень СbI будет нормальным (но на него могут повлиять приобретенные заболевания или дефицит потребления). При дефиците гаптокоррина, дефиците транскобаламиновых рецепторов, дефиците МТНFD1 и дефекте HCFC1, унаследованном по X-хромосоме, tHcy может быть, но не постоянно повышен. При гиперметионинемии, вызванной дефицитом MAT I / III, GNMT, SAHH или ADK, уровень tHcy обычно нормальный или лишь слегка повышен (обычно ниже 50 мкмоль / л).

Нарушения повторного метилирования включают врожденные ошибки, которые непосредственно влияют на ферменты MS (MTR; при дефекте cblG) или MSR (MTRR, при дефекте cblE), а также дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), при которой организм лишен субстрата 5-МТНF, обеспечивающего метильную группу в фолатном цикле. Повышенный уровень гомоцистеина (и, в конечном счете, низкий уровень метионина) является биохимиче-

ским признаком дефектов *cb1E* и *cb1G*, дефицита МТНFR и дефекта *cb1D*-Hcy (ММАДНС). Поскольку кобаламин является важным кофактором в реакции повторного метилирования, врожденные ошибки всасывания или внутриклеточной переработки кобаламина также вызывают дефектное повторное метилирование [92].

Дефицит желудочного внутреннего фактора (GIF), синдром Имерслунда-Грейсбека (AMN; CUBN) и дефицит транскобаламинов (TCN2) являются врожденными нарушениями всасывания кобаламина, а *cb1F* (LMBRD1), *cb1J* (ABCD4), *cb1C* (ММАСНС) и *cb1D*-ММАHcy (дефекты ММАДНС) нарушают общий внутриклеточный процессинговый путь Cbl. Эти состояния влияют не только на повторное метилирование, но и на внутримитохондриальную деградацию метилмалоновой кислоты (ММА), для которой кобаламин также необходим. Повышенный уровень гомоцистеина (и, в конечном итоге, низкий уровень метионина) в присутствии высокого уровня ММА является биохимическим признаком этой группы нарушений (рис. 11) [92, 105, 106].

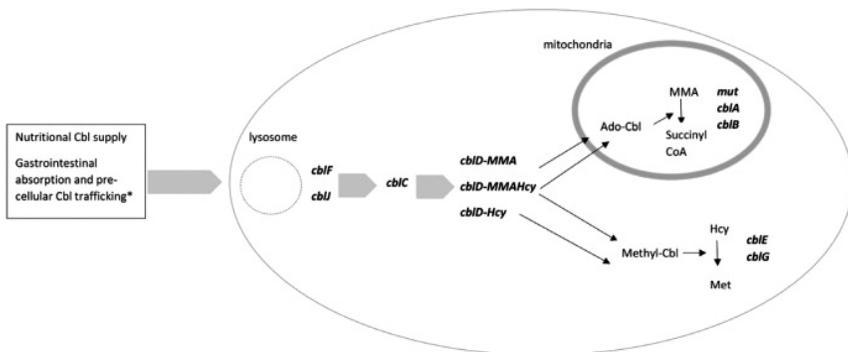


Рис. 11. Упрощенный обзор внутриклеточного метаболизма кобаламина и его внутриклеточных метаболитов аденозил-Cbl и метил-Cbl

При заболеваниях *cb1F* и *cb1J* высвобождение кобаламина из лизосомы и процессинг до продукта гена ММАСНС (*cb1C*), который децианирует кобаламин, завершается неудачей. В зависимости от локуса мутации в гене ММАСНD заболевание *cb1D* может либо влиять на синтез обоих аденозил- и метил-Cbl, либо только на один из

путей. Аденозил-Сbl является кофактором внутримитохондриального метаболизма ММА с помощью мутазы и белков cblA и cblB. Метил-Сbl является кофактором для повторного метилирования Hcy до Met с помощью MS (CblG) и MSR (cblE).

Врожденные ошибки повторного метилирования, связанные с кобаламином, часто вызывают ретинопатию (пигментный ретинит) и атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению остроты зрения и даже слепоте [105]. Это специфическое повреждение глаз не встречается у пациентов с дефицитом МТНFR или у пациентов с поздним началом врожденных ошибок повторного метилирования, связанных с кобаламином. При всех дефектах повторного метилирования у детей может наблюдаться задержка развития, в то время как у подростков или взрослых пациентов ведущими симптомами являются психиатрические проблемы, невропатия и деменция [92, 105, 107, 108]. У пациентов с классической гомоцистеинурией наблюдаются интеллектуальные, психиатрические и поведенческие проблемы, а также двигательные расстройства и иногда судороги. Их основной проблемой со зрением является хрусталиковая эктопия, которая наблюдается преимущественно у не получавших лечения молодых пациентов с тяжелыми заболеваниями [92, 105, 109, 110].

Нарушения всасывания и транспортировки витамина В12 в желудочно-кишечном тракте (болезнь Имерслунда-Греббека, дефицит GIF или TCN2) лечатся препаратами витамина В12 для парентерального введения, и при раннем выявлении и лечении у пациентов хороший прогноз. Дефицит питательных веществ, либо непосредственно у человека, либо опосредованный у новорожденного дефицитом кобаламина у его матери, должен лечиться немедленно, а эффект лечения должен контролироваться клинически и биохимически (целями являются нормализация гомоцистеина и метилмалоной кислоты). Как правило, для начала лечения рекомендуется парентеральное применение, а также консультации по сбалансированному питанию. После пополнения запасов парентеральным лечением может быть рассмотрен переход на пероральное лечение и / или пищу, содержащую достаточное количество кобаламина, при условии приверженности пациента [92, 110].

4.4. Генетический полиморфизм гена транссульфурации гомоцистеина цистатионин-бета-синтазы (CBS)

Дефицит цистатионин-бета-синтазы (CBS) является редким наследственным нарушением катаболического пути метионина, при котором нарушение синтеза цистатионина приводит к накоплению гомоцистеина. Пациенты могут обращаться к множеству различных специалистов, и постановка диагноза часто затягивается. У пациентов с тяжелыми формами заболевания в детском возрасте обычно наблюдается эктопия хрусталика, трудности в обучении и аномалии скелета. Этим пациентам, как правило, требуется лечение диетой с низким содержанием метионина и/или бетаина. Напротив, у пациентов с легкой степенью поражения тромбоэмболия как симптом вероятнее проявится во взрослом возрасте. Лечение заключается в применении пиридоксина [92, 111].

Дефицит CBS встречается во всем мире, но распространенность сильно варьируется в зависимости от этнической принадлежности и метода определения. Истинная частота в популяции неизвестна, оценки варьируются от 1: 1800 до 1: 900 000 на основе частоты рождения пациентов, выявленных при скрининге новорожденных, и / или оценок клинически подтвержденных пациентов (Mudd et al 1995; Zschocke et al 2009; Gan-Schreier et al 2010). Самая высокая заболеваемость была зарегистрирована в Катаре (1:1800), где наблюдается высокий уровень кровного родства, с частотой носителей примерно 2 % (Zschocke et al 2009; Gan-Schreier et al 2010). В нескольких молекулярно-эпидемиологических исследованиях в европейских популяциях анализировалась частота гетерозигот по выбранным мутациям с последующим расчетом ожидаемой популяционной частоты гомозигот (Gaustadnes et al, 1999; Refsum et al, 2004; Janosik et al, 2009). Эти исследования показывают, что распространенность, возможно, была недооценена, однако данные также свидетельствуют о том, что у некоторых гомозигот мутация с.833 T >C может протекать бессимптомно (Skovby et al, 2010) [92, 111, 112].

Пути метаболизма Met показаны на рисунке 12. Met превращается в Hcy с помощью S-аденозилметионина (SAM) и S-аденозилгомоцистеина (SAH), высвобождая метильную группу, которая используется в многочисленных реакциях метилирования.

Глицин-N-метилтрансфераза воздействует на любой избыток SAM, который не используется в этих реакциях. Нсу может быть преобразован обратно в Met путем реметилирования. Донором метильной группы может быть либо 5-метилтетрагидрофолат (катализируемый метионинсинтазой, с метилкобаламином в качестве кофактора), либо бетаин (особенно у пациентов, получающих этот препарат). Альтернативно, Нсу необратимо метаболизируется до цистеина путем транссульфурации. Это начинается с конденсации Нсу и серина с образованием цистатионина, катализируемого CBS. Впоследствии цистатионин расщепляется цистатионин-γ-лиазой с образованием цистеина и 2-оксобутирата. Цистеин может быть дополнительно преобразован в таурин или в неорганический сульфат с помощью сероводорода [92].

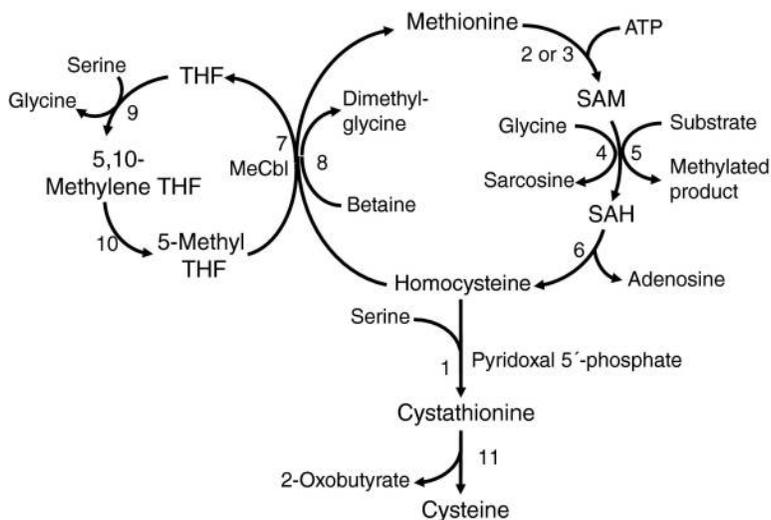


Рис. 12. Пути метаболизма метионина

Примечание. SAM, S-аденозилметионин; SAH, S-аденозилгомоцистеин; THF, тетрагидрофолат; MeCbl, метилкобаламин. Ферменты метаболизма: 1 – цистатионинбета-синтаза; 2 – метионинаденозилтрансфераза I/III; 3 – метионинаденозилтрансфераза II; 4 – глицин-N-метилтрансфераза; 5 – многочисленные метилтрансферазы; 6 – S-аденозилгомоцистеин гидролаза; 7 – метионинсинтаза; 8 – бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза; 9 – серингидрокси метилтрансфераза; 10 – метилтетрагидрофолатредуктаза; 11 – цистатионин гамма-лиаза.

CBS экспрессируется преимущественно в печени, поджелудочной железе, почках и головном мозге. Ее каталитический домен связывает гем и кофактор пиридоксаль-5-фосфат в дополнение к его субстратам; регуляторный домен связывает SAM в качестве аллостерического активатора. Hcy содержит тиоловую (-SH) группу, которая легко вступает в реакцию с другими тиоловыми группами. Следовательно, гомоцистеин присутствует в плазме в различных химических формах. К ним относятся свободная восстановленная форма (1 %), дисульфиды (гомоцистин и смешанные дисульфиды с цистеином или другими тиолами, в общей сложности около 30 %) и связанные с белками формы (около 70 %) (Фаулер и Якобс, 1998; Расмуссен и Моллер, 2000). Сумма свободных и всех связанных форм Hcy определяется как общий гомоцистеин (tHcy). Цистеин также содержит тиоловую группу и присутствует в различных восстановленных и окисленных формах, включая смешанные дисульфиды и виды, связанные с белками. Способность связывания с белками плазмы ограничена, а резко повышенные концентрации гомоцистеина приводят к снижению общего цистеина в плазме. При дефиците CBS снижение выработки цистеина путем транссульфурации также может способствовать снижению концентрации цистеина [92, 110, 113].

Патофизиология дефицита CBS до конца не изучена. Помимо накопления гомоцистеина, дефект приводит к повышению концентрации SAH, усиленному реметилированию до метионина и истощению цистатионина и цистеина. Повышенные концентрации гомоцистеина модифицируют сульфгидрильные группы в белках и нарушают сшивание сульфгидрильных групп в таких белках, как эластин; считается, что это приводит к смещению хрусталика и аномалиям скелета. Повышенные концентрации гомоцистеина также изменяют внутриклеточную сигнализацию и вызывают стресс эндоплазматического ретикулума с эндотелиальной дисфункцией (Schienle et al, 1995; Lai and Kan, 2015); эти механизмы вместе с нарушением тромболизиса могут быть ответственны за тромбоэмболию и сосудистые заболевания (Schienle et al, 1994). Повышенный уровень SAH ухудшает реакции метилирования, а снижение уровня цистатионина и цистеина связано с апоптозом, окислительным стрессом и изменениями структурных белков, таких как фибриллин, что может способ-

ствовать аномалиям соединительной ткани. Измененный синтез сероводорода также может вносить вклад в патофизиологию [113,114].

Существует широкий спектр степени тяжести, от лиц, у которых в настоящее время нет симптомов, до лиц с тяжелым мультисистемным заболеванием, с широким диапазоном возраста при проявлении. Фенотип в широком смысле связан с реакцией на пиридоксин. Могут быть задействованы четыре основных органа /системы [113].

1. Глаз: хрусталиковая эктопия и / или тяжелая миопия.

2. Скелет: чрезмерный рост и длина конечностей (марфаноидный габитус), остеопороз и деформации костей, такие как выемчатая или кильватерная мышца, врожденная вальгусность и сколиоз.

3. Центральная нервная система: задержка развития /умственная отсталость, судороги, психиатрические и поведенческие проблемы и экстрапирамидные признаки.

4. Сосудистая система: тромбоэмболия.

Пациенты с дефицитом CBS заметно различаются по своим симптомам, возрасту начала и скорости прогрессирования клинических признаков (Schimke et al, 1965; Mudd et al, 1985; Picker and Levy, 1993; de Franchis et al, 1998). Впоследствии были признаны проявления со стороны соединительной ткани, нервно-психиатрической системы и сосудов (Kelly et al, 2003; Linnebank et al, 2003; Magner et al, 2011; Zaidi et al, 2012; Karaca et al, 2014) [113].

Пациенты, чувствительные к пиридоксину, обычно имеют более мягкий фенотип и более позднее начало, чем пациенты, не реагирующие на прием пиридоксин (Mudd et al, 1985; Abbott et al, 1987). В самых легких вариантах патологии существует большая группа пациентов, которые чрезвычайно чувствительны к пиридоксину, часто достигая нормальных уровней общего гомоцистеина при малых дозах. Вероятно, что многие из этих пациентов остаются бессимптомными на протяжении всей жизни, особенно те, кто гомозиготен по мутации p.I278T (Skovby et al, 2010). У других взрослых развивается тромбоэмболия; у некоторых наблюдается эктопия хрусталика, но у большинства других осложнений нет. У этих пациентов диагноз часто не ставится (Mudd et al, 1985). По этой причине неизвестно, у какой доли пациентов, чувствительных к пиридоксину, развиваются осложнения [113].

4.5. Полиморфизм генов, кодирующих бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (ВНМТ и ВНМТ2)

Известно, что реметилирование гомоцистеина в организме человека также происходит посредством двух ферментов ВНМТ и ВНМТ2. Ген, кодирующий ВНМТ2, был открыт и описан у человека и мышей в 2000 г. Chadwick et. al. Нуклеотидная последовательность гена ВНМТ2 чрезвычайно похожа на ген ВНМТ. Оба человеческих гена ВНМТ и ВНМТ2 состоят из 8 экзонов и 7 интронов. Человеческий ВНМТ локализован на 5-й хромосоме (5q13.1-5q15). Промоторный регион ВНМТ содержит несколько ТАТА- и СААТ-боксов и множество предполагаемых сайтов связывания транскрипционных факторов. Сам ген кодирует белок из 406 аминокислотных остатков с молекулярной массой 45 кДа. На данный момент обнаружено достаточно много несинонимичных полиморфизмов гена ВНМТ.

Было показано, что три SNP (полиморфизмы единичного нуклеотида) – rs41272270, rs16876512 и rs6875201 – коррелируют с высокой активностью фермента ВНМТ и высокой концентрацией этого белка в гепатоцитах. Кроме того, некоторые исследования показали, что полиморфизм rs3733890 у матерей положительно коррелирует с развитием дефекта нервной трубки у новорожденных [115], некоторые полиморфные варианты ВНМТ влияют на выживаемость при раке молочной железы, снижают риск синдрома Дауна.

Оказалось, что ген ВНМТ2 у человека также расположен на 5-й хромосоме (5q13.1-513.2), очень близко к локусу, содержащему ген ВНМТ (~ 22,3 кб). Промоторы ВНМТ2 богаты CpG-островками, что свидетельствует об эпигенетической регуляции экспрессии фермента. Этот ген изучен немного хуже, однако известно, что его продуктом является белок с молекулярным весом 40,3 кДа, состоящий из 363 аминокислотных остатков. Аминокислотная последовательность ВНМТ2 на 73% сходна с таковой у ВНМТ. Основные различия обсуждаемых генов обуславливаются отсутствием 34 аминокислот с С-конца ВНМТ2. Высокая гомология генов и пространственная близость свидетельствуют в пользу того, что ВНМТ2 возник у млекопитающих (у других групп организмов этот ген пока не обнаружен) в результате тандемной дупликации. Дупликация ВНМТ и его последующее преобразование в SMM-зависимую ме-

тилтрансферазу ВНМТ2 может давать существенные преимущества, позволяющие млекопитающим получить дополнительный метионин из окружающей среды. У человеческого ВНМТ2 также обнаружено несколько полиморфных вариантов, наиболее изученные из них: rs626105, rs526264, rs673752, rs625879. Полиморфизм rs626105, локализованный в интроне 1, не проявил статистически значимой ассоциации с дефектами нервной трубки у плода, однако генотип AA связан с высоким (почти двукратным) риском появления расщелины неба. Полиморфные варианты гена ВНМТ2 rs526264 и rs673752 в двух независимых исследованиях показали негативную ассоциацию с орофасциальными расщелинами у новорожденных. В то же время полиморфизмы rs526264 и rs625879 показали позитивную ассоциацию с такими же врожденными дефектами [116].

5. НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА

Рассмотрев основные ферменты, витамины и белки-транспортёры, принимающие участие в фолатном цикле, можно сделать вывод, что при недостаточности каждого из звеньев этой цепи может произойти нарушение фолатного обмена. Выделяют две группы причин, приводящих к нарушению фолатного обмена. Причины, связанные с недостаточным поступлением и усвоением витаминов группы В и причины, касающиеся дефектов генов фолатного цикла [117,118].

Многие исследования показывают, что полиморфизм генов фолатного обмена неизбежно связан со снижением активности ферментов фолатного цикла, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии и дальнейшему повышению риска развития различных заболеваний. Алиментарный дефицит витаминов группы В (В6, В12, В9) также способствует нарушению функционирования фолатного обмена и сбоям процессов метилирования ДНК. Все эти неблагоприятные факторы приводят к многим патологическим состояниям и повышению риска возникновения таких заболеваний, как заболевания сердечно-сосудистой системы, болезнь Альцгеймера, неврологические расстройства, рак различной локализации, психические

заболевания, бесплодие, привычное невынашивание беременности и другие [119].

На сегодняшний день собрано большое количество доказательств того, что нарушения фолатного обмена приводят к сбою реметилирования гомоцистеина и, как следствие, развитию гипергомоцистеинемии [120].

Гипергомоцистеинемия – это увеличение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови выше допустимых пределов. Известно, что в 1969 году профессор медицинского факультета Гарвардского университета К. Мак-Килли обосновал «гомоцистеиновую» теорию развития атеросклероза. Однако в то время уже была сформулирована «холестериновая» теория атеросклероза, поэтому широкого распространения теория К. Мак-Килли не получила. Начиная с 90-х годов и по настоящее время, «гомоцистеиновая» теория получила большое количество подтверждений и доказательств участия в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. В России изучением роли гипергомоцистеинемии в развитии эндотелиальной дисфункции, в системной воспалительной реакции, в нарушении гемостаза занималась группа исследователей под руководством профессора З.С. Баркагана [121].

На сегодняшний день многими исследователями признано, что гипергомоцистеинемия является значимым и независимым предиктором развития неблагоприятных сосудистых событий [122].

Известно несколько причин развития гипергомоцистеинемии, одной из которых является воздействие внешних факторов, таких как недостаточное получение с пищей витаминов группы В (В6, В12, фолиевая кислота), прием ряда лекарственных препаратов (гормональные контрацептивы, противосудорожные, барбитураты, сульфаниламиды, некоторые противоопухолевые препараты), некоторые хронические заболевания (сахарный диабет, болезни почек, печени, желудочно-кишечного тракта, онкологические заболевания, системная красная волчанка и другие заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией), курение, употребление кофе более 5 чашек в день, в том числе растворимого [119], чрезмерное употребление алкоголя [123]. Другой существенной причиной является наследственный фактор. Здесь речь идет о полиморфизме генов, кодирующих ферменты, отвечающие за метаболизм гомоцистеина в организме.

Проводятся масштабные исследования, направленные на поиск таких генов. Одними из «генов-кандидатов» являются гены, кодирующие ферменты фолатного цикла и гены ферментов, катализирующие транссульфирование гомоцистеина [119, 124].

Нормальная концентрация гомоцистеина в плазме крови колеблется и зависит от разных факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, поэтому не существует единой для всех нормы уровня гомоцистеина в крови. Допустимые значения гомоцистеина у детей составляют 5 мкмоль/л, у подростков в пубертатном периоде – 6-7 мкмоль/л, у взрослых – 10 мкмоль/л, у пожилых людей – 13 мкмоль/л. Следует отметить, что в течение жизни концентрация гомоцистеина неизбежно повышается на 3-5 мкмоль/л, что связано со снижением метаболизма, замедлением почечной функции, развитием атрофических изменений слизистой желудка. У мужчин уровень гомоцистеина в плазме в среднем на 2 мкмоль/л выше, чем у женщин репродуктивного возраста. С наступлением менопаузы различий по этому показателю между мужчинами и женщинами не выявляется [121, 125]. По рекомендациям ВОЗ верхним пограничным значением безопасной концентрации гомоцистеина при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний принято считать 10 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина от 11 до 30 мкмоль/л классифицируется как гипергомоцистеинемия легкой степени тяжести, 31-100 мкмоль/л – средней, более 100 мкмоль/л – тяжелой [119, 126]. Есть авторы, предлагающие считать верхним порогом нормальных значений уровень гомоцистеина до 15 мкмоль/л, а показатели выше 15 мкмоль/л расценивать как гипергомоцистеинемии легкой степени тяжести [120, 127]. Важным фактом является то, что снижение уровня гомоцистеина на 3 мкмоль/л уменьшает риск развития ИБС на 11-16% и инсульта на 19-25% [127]. Во многих клинических исследованиях установлено, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови больше 10 мкмоль/л повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [128]. В исследовании В. М. Шмелевой доказано, что при уровне гомоцистеина в плазме выше 13,5 мкмоль/л возрастает риск венозного тромбоза в 7 раз [122].

Гомоцистеин, попавший в кровеносное русло, оказывает выраженное цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, приводя к эндо-

телиальной дисфункции. Он проявляет свой патологический потенциал, как через прямое повреждение эпителиальных клеток сосудов, так и опосредовано через развитие оксидативного стресса [129].

Таким образом, нарушение обмена фолатов в организме приводит ряду патологических процессов, таких как гипергомоцистеинемия и связанные с ней неблагоприятные сосудистые события, онкологические заболевания, тяжелые осложнения беременности, внутриутробные пороки развития плода, а также мегалобластные анемии. [118.130].

5.1. Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии – группа наследственных или приобретенных заболеваний, возникающих в результате торможения синтеза ДНК и РНК в клетках эритроидного ряда, характеризующееся мегалобластным эритропозом. При нарушении синтеза ДНК ингибируется клеточный цикл, деление клеток становится невозможным и рост клеток продолжается без их деления, что приводит к макроцитозу. Мегалобластная анемия характеризуется наличием в костном мозге крупных аномальных клеток-предшественников гемопоэза с присущей им мелкозернистостью и кружевными паттернами ядерного хроматина [131,132].

Чаще всего причиной мегалобластной анемии является нарушение эритропоза, в связи с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В12, которые могут возникнуть из-за недостаточного поступления с пищей, нарушения метаболизма витаминов группы В по различным причинам, в том числе генетические дефекты ферментов фолатного обмена, прием некоторых лекарственных препаратов, наличие заболеваний, вызывающих нарушение всасывания витаминов [131, 133].

Известно, что производное фолиевой кислоты тетрагидрофолат, участвует в качестве коферментных форм в синтезе нуклеиновых кислот и в реакциях метилирования, предотвращая изменения в молекуле ДНК. Роль данных процессов крайне важна во время усиленного роста и деления клеток особенно в детском возрасте и во время беременности. Кроме того, дефицит фолатов ограничивает процессы синтеза ДНК, что сразу же негативно отражается на бастроделящихся клетках, в первую очередь кроветворных.

Необходимо помнить, что метаболизм фолатов и метаболизм кобаламина тесно взаимосвязаны в фолатном обмене. Производное витамина В12 – метилкобаламин является единственным акцептором метильной группы от активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата и промежуточным переносчиком ее гомоцистеину в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин. Метилкобаламин выполняет роль кофермента для фермента метионсинатзы, катализирующего реакцию реметилирования. При дефиците витамина В12, нарушаются обменные процессы фолатного цикла, возникает феномен под названием «метильная ловушка», в результате которого происходит накопление активного метаболита фолиевой кислоты, который не может быть использован в фолатном обмене для реметилирования гомоцистеина. Отмечается псевдодефицит фолатов, при котором в клетках достаточное количество флатов, но их невозможно использовать для необходимых процессов. В итоге при достаточном уровне фолиевой кислоты развивается гипергомоцистеинемия. Кроме того, отмечается нарушение синтеза нуклеотидов, за счет отсутствия тетрагидрофолата, образующегося после передачи метильной группы метилкобаламину, нарушаются процессы деления клеток [133, 134].

В12-дефицитная анемия

Впервые в 1849 году исследовал данное заболевание британский врач Томас Эддисон. Термин «пернициозная анемия» дал немецкий исследователь М.А. Бирмер по причине того, что заболевание было неизлечимо и заканчивалось летальным исходом. За разработку лечения пернициозной анемии, методом богатой белком диеты, содержащей сырую печень, в 1934 году американские ученые Майнот, Мерфи и Уиппл получили совместную Нобелевскую премию в области физиологии и медицины [132].

Частота распространения В12-дефицитной анемии в популяции составляет 10–20 случаев на 100 тыс. населения в год. Дефицит витамина В12 увеличивается с возрастом. У пациентов старше 60 лет заболеваемость мегалобластными анемиями составляет 2%, а у лиц старше 70 лет данное заболевание регистрируется в 6-7% случаев. Известно, что в 90% случаев В12-дефицитная анемия развивается при атрофическом гастрите [132,133, 135].

Источником витамина В12 для человека являются только продукты животного происхождения, такие как мясо, печень, молоко, яйца. Суточная потребность в кобаламине составляет 5 мкг. Необходимо отметить, что витамин В12 способен аккумулироваться в печени, его запасы составляют 3-5 мг, поэтому недостаточность кобаламина начинает проявляться только через 4-6 лет после истощения эндогенных резервов кобаламина в организме [132].

Для всасывания витамина В12 в организме необходим белок, секретируемый париетальными клетками желудка – «внутренний фактор Касла». После образования стойкого комплекса «кобаламин-внутренний фактор Касла» происходит его всасывание в энтероциты. Основной причиной развития дефицита витамина В12 является нарушение его всасывания в кишечнике.

Нарушение всасывания кобаламина в кишечнике может происходить по следующим причинам:

- снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Касла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;
- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);
- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);
- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона),
- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса, метформин и др.),
- алиментарный дефицит витамина В12 может развиваться у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты [136].

Для клинической картины В12-дефицитной анемии свойственны три синдрома: анемический, поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Различают три степени анемии: легкую, когда уровень гемоглобина ниже нормальных значений, но выше 90 г/л, средней степени тяжести при уровне гемоглобина от 70 до 90 г/л и тяжелой, при которой гемоглобин ниже 70 г/л [132].

Наиболее распространенными симптомами В12-дефицитной анемии являются постепенно нарастающая общая слабость, апатия, сонливость, повышенная утомляемость, непереносимость физических нагрузок, снижение аппетита, неприятные ощущения в полости рта, поражение языка – глоссит Меллера–Гунтера (сглаженность сосочков языка, «малиновый лаковый язык»). Со стороны нервной системы отмечается поражение периферических нервов, которое выражается в виде парестезий в нижних и верхних конечностях, языка и слизистой оболочки полости рта. Для более тяжелых случаев характерен фуникулярный миелоз, развивающийся в следствие демиелинизации задних и боковых столбов спинного мозга. У пациентов отмечается нарушение походки и зрения, расстройства мочеиспускания. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются сердцебиение и боли в области сердца. Необходимо отметить, что классическая клиническая картина В12-дефицита в настоящее время наблюдается крайне редко. В основном заболевание характеризуется лишь анемическим синдромом. При осмотре наблюдается выраженная бледность кожи с лимонным оттенком, субиктеричность склер, одутловатость лица. Может регистрироваться субфебрильная температура. При сборе анамнеза необходимо акцентировать внимание на наличии гастроэктомии, различных заболеваний тонкого кишечника, гельминтозов, в частности дифиллоботриоза, онкологических заболеваний, а также прием лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм витаминов группы В и синтез ДНК [132.136.137].

Фолиеводефицитная анемия

Фолиеводефицитная анемия – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты, характеризующаяся мегалобластным эритропозом в костном мозге. В клиническом анализе крови отмечается макроцитоз, гиперхромия, тромбоцитопения и нейтропения [138].

Впервые дала описание фолиеводефицитной анемии L. Wills в 1931 г., ею была установлена связь между дефицитом питания и анемией. Фолиевая кислота получила свое название потому, что впервые она была выделена из листьев шпината. Известно, что фолиеводефицитные анемии встречаются реже В12-дефицитных, статистические

данные о распространенности дефицита фолиевой кислоты и анемиях, связанных с ним, в России отсутствуют [132.138].

Известно, что запас фолатов в организме человека составляет от 7 до 22 мг, но он истощается гораздо быстрее, чем витамин В12, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины развиваются признаки дефицита фолатов. Несмотря на то, что фолатами богаты многие продукты как растительного, так и животного происхождения, они быстро разрушаются при термической обработке, что может привести к состоянию недостаточности фолиевой кислоты [132.138].

Фолиевая кислота является сложной молекулой, которая состоит из птероидного производного (птероидной кислоты) и нескольких остатков глутаминовой кислоты (полиглутаматы). В щёточной каёмке тощей и подвздошной кишки отщепляются остатки глутаминовой кислоты, превращаются в фолатмоноглутамат, который всасывается в кровь с помощью транспортера фолатов PCFT и FRC1. Далее происходит восстановление фолатмоноглутамата до тетрагидрофолата (ТГФ). Впоследствии на ТГФ переносится одноуглеродный фрагмент серина и синтезируется 5,10-метилентетрагидрофолат [117.118].

Далее при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) происходит образование активного метаболита фолиевой кислоты 5-метилтетрагидрофолата из 5,10-метилентетрагидрофолата. После метилирования активный метаболит фолиевой кислоты поступает в клетку, где служит основным источником метильных групп и тетрагидрофолата. Метильная группа передается гомоцистеину для превращения его в метионин в реакции реметилирования в фолатном цикле, а тетрагидрофолат выступает акцептором моноуглеродных фрагментов, превращается в разные виды фолатов, которые участвуют в реакциях синтеза пуриновых оснований и пиримидинового основания тимина нуклеиновых кислот [139,140]. В случае дефицита фолиевой кислоты происходит в первую очередь нарушение клеточного деления за счет нехватки нуклеотидов и накопление токсичного метаболита гомоцистеина [138].

Выделяют несколько причин развития дефицита фолиевой кислоты, которые часто комбинируются между собой:

– алиментарная недостаточность (недостаточное употребление продуктов богатых фолиевой кислотой, а также неправильное приготовление пищи);

– нарушение всасывания в кишечнике (различные заболевания, связанные с нарушением абсорбции фолатов, например, целиакия, опухоли тощей кишки, резекция тощей кишки, хронические энтериты, хронический алкоголизм);

– использование медикаментов – антагонистов фолиевой кислоты (противоэпилептические препараты, барбитураты и их производные; противоопухолевые препараты; препараты для лечения сахарного диабета);

– повышенная потребность в фолатах (дефицит веса при рождении и недоношенность, беременность, наследственные гемолитические анемии);

– повышенное потребление фолатов в кишечнике (гельминтозы, синдром слепой кишки);

– повышенное выведение (программный гемодиализ) [138].

Кроме того, установлена связь между фолатным обменом и обменом железа. Известно, что дефицит железа может привести к дефициту фолатов. Катаболизм фолатов происходит при помощи белка ферритина. Ферритин активно участвует в удалении из молекулы фолата р-аминобензоилглутаматного фрагмента, что приводит к инактивации кофакторной формы фолата. Активация ферритинопосредованного катаболизма фолатов приводит к снижению их уровня в клетке [141,142].

Для клинической картины фолиеводефицитной анемии свойственны следующие неспецифические симптомы: общая слабость, повышенная утомляемость, головокружение, одышка, учащенное сердцебиение при физической нагрузке, снижение аппетита, вялость или повышенная возбудимость. Возможно повышение температуры тела до субфебрильных значений. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается тошнота, боли в животе, возможна рвота и диарея. Может наблюдаться ангулярный стоматит, иктеричность кожных покровов и склер, обусловленная разрушением гемоглобин-содержащих клеток из-за неэффективного эритропоэза в костном мозге. При тяжелых формах отмечается увеличение печени и

селезенки. В целом симптомы фолиеводефицитной анемии сходны с симптомами В12-дефицитной анемии, но менее выражены. При фолиеводефицитной анемии в отличие от В12-дефицита не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с алкоголизмом и эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине). В анамнезе необходимо акцентировать внимание на алкоголизм, беременность, гемолитическую анемию, прием определенных лекарственных средств, поражение тонкой кишки, синдром слепой петли. Фолиеводефицитная анемия утяжеляет течение психических заболеваний (эпилепсии, шизофрении) [132,138,143].

Особое внимание стоит уделить лекарственно-индуцированным мегалобластным анемиям. К лекарственным средствам, вызывающим мегалобластную анемию, относятся препараты, ингибирующие синтез пуринов и пиримидинов, средства, влияющие на метаболизм и абсорбцию фолиевой кислоты, а также препараты, снижающие абсорбцию витамина В12.

Ингибиторы синтеза пуринов и пиримидинов. В синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований принимает участие 5,10-метилентетрагидрофолат. При участии фермента тимидилатсинтазы метилентетрагидрофолат отдает метильную группу деоксиуридилату и превращает его в тимидилат. При этом метилентетрагидрофолат преобразуется дигидрофолат, который при помощи дигидрофолатредуктазы восстанавливается до тетрагидрофолата. Далее происходит метилирование до 5,10-метилентетрагидрофолата. При нарушении процессов метилирования и восстановления дигидрофолата наблюдается нехватка тимидилата, вследствие чего замедляется синтез ДНК в клетке. Фермент дигидрофолатредуктаза является мишенью действия для противоопухолевых лекарственных средств, некоторых антибактериальных и противовирусных препаратов. К препаратам, блокирующим синтез пуринов и пиримидинов, относятся иммуносупрессоры азатиоприн, микофенолата мотефил применяющийся в трансплантологии и терапии аутоиммунных состояний, метотрексат, который является ингибитором дигидрофолатредуктазы и метаболизм фолиевой кислоты, лефлуномид, использующийся для лечения различных аутоиммунных заболеваний.

Лекарственные средства, ингибирующие абсорбцию фолата, препятствуют накоплению и метаболизму фолиевой кислоты в клетках и направлены на блокаду синтеза тимидилата, что приводит к накоплению непригодных форм фолиевой кислоты и влечет за собой нарушение метилирования ДНК. Данные препараты также снижают всасывание фолатов в кишечнике, блокируют их транспорт в клетку и повышают экскрецию из клетки. Примерами таких лекарственных средств являются пероральные контрацептивы, некоторые антибиотики и антиконвульсанты. Лекарственные препараты, блокирующие метаболизм фолатов, воздействуют на фермент дигидрофолатредуктазу, связываясь с ней, что делает невозможным восстановление дигидрофолата до тетрагидрофолата. Используются лекарственные средства преимущественно для терапии онкологических и аутоиммунных препаратов. К ним относятся метотрексат, пеметрексед. Пациентам, принимающих препараты из группы ингибиторов метаболизма фолиевой кислоты, для нивелирования эффекта фолат-дефицита дополнительно назначают фолиевую кислоту, которая является восстановленной формой фолиевой кислоты. К развитию мегалобластной анемии может также привести применения лекарственных средств, снижающих абсорбцию витамина В12. К ним относятся метформин, ингибиторы протонного насоса, колхицин, аминосалициловая кислота и т.д. Известно, что витамин В12 способен кумулироваться в печени и его запасов хватает на долгое время, только длительное применение данных препаратов может вызвать состояние дефицита кобаламина в организме [131].

Диагностика мегалобластных анемий

В клиническом анализе крови наблюдается следующая картина: макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гиперхромия, ядра нейтрофилов гипресементированы, эритроцитопения и абсолютная ретикулоцитопения, тромбоцитопения, увеличение среднего содержания гемоглобина (МСН) в эритроцитах более 35 пг. Отличительными особенностями мегалобластной анемии является базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота. Повышение среднего корпускулярного объема эритроцита от 100 до 110 фл рассценивается как макроцитарная анемия легкой степени. Если сред-

ний корпускулярный объем эритроцита превышает 110 фл следует говорить о выраженной макроцитарной анемией, причиной которой могут быть заболевания костного мозга или дефицита фолиевой кислоты и/или витамина В12.

Характерным диагностическим признаком мегалобластных анемий является ретикулоцитарный криз. Он наступает через 5-8 дней после начала лечения и обуславливается увеличением количества ретикулоцитов до 200-300%. При В12-дефицитной анемии ретикулоцитарный криз более выражен чем при фолиеводефицитной.

В миелограмме наблюдается выраженная гиперплазия эритроидного ростка и мегалобластный тип кроветворения. Резко снижено число оксифильных форм мегалобластов. Регистрируются гигантские полисегментированные клетки нейтрофильного ряда. Лейкоэритробластное соотношение составляет 1:1 и менее [131,132,136].

Основным биохимическим признаком В12-дефицита является снижение уровня витамина В12 в сыворотке крови менее 140 пг/мл и повышение уровня метилмалонового альдегида в сыворотке крови и в моче.

Фолиеводефицитная анемия диагностируется при концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови менее 4 мг/л, при норме 5-9 нг/мл. Кроме того, для фолиеводефицитной анемии свойственно развитие гипергомоцистеинемии [132,136,138].

5.2. Нарушение фолатного обмена и осложнения течения беременности, врожденные пороки развития

Впервые влияние флатов на течение беременности было изучено в 1945 году С.В. Мооге и соавторами, которые применяли для лечения пернициозной анемии у беременных женщин фолиевую кислоту. В 1964 году ученый В.М. Hibbard выявил взаимосвязь дефицита флатов, развития анемии с возникновением самопроизвольного прерывания беременности и отслойкой плаценты. В следующем году ученый с соавторами обнаружил связь между фолат-дефицитом и развитием внутриутробных пороков развития плода. Впоследствии многими исследователями была продемонстрирована роль фолиевой кислоты в профилактике осложнений беременности и внутриутробных пороков развития плода. Масштабные рандомизирован-

ные исследования показали, что применение фолиевой кислоты до и во время беременности позволило снизить риск развития дефектов нервной трубки, врожденных пороков сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, челюстно-лицевых аномалий и аномалий конечностей [144, 145].

Нарушение фолатного обмена приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия в свою очередь негативно воздействует на течение беременности, вызывая различные осложнения, такие как привычное невынашивание беременности, преэклампсию, преждевременные роды, отслойку плаценты, задержку роста плода, многочисленные пороки развития плода, а также гестационный сахарный диабет [146]. Кроме того, недостаточность фолатов у матери приводит к его дефициту в грудном молоке, в результате и у ребенка развивается дефицит фолатов, который приводит к недостаточной прибавке в весе, ослаблению иммунитета, отставанию психомоторного развития [144].

Гомоцистеин представляет собой цитотоксичную серосодержащую аминокислоту. Повышенный уровень гомоцистеина в крови запускает каскад патологических процессов. Гомоцистеин, повреждая сосудистую стенку, запускает процессы коагуляции. Эндотелий сосудов представляет собой сложно организованную ткань, продуцирующую vasoactive вещества, медиаторы и их ингибиторы. Продукция данных биологически активных веществ позволяет эндотелию контролировать сосудистый тонус. Например, оксид азота, непрерывно вырабатываемый эндотелием, обладает сосудорасширяющими свойствами, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов, а также реагирует с гомоцистеином, вышедшим из клеток, и нейтрализует его. Продуктом реакции гомоцистеина с оксидом азота является S-нитрогомоцистеин, данное вещество обладает мощным вазодилатирующим и антиагрегативным эффектами. Но в случае развития гипергомоцистеинемии оксид азота не может вступать в реакцию с гомоцистеином, так как избыток последнего ингибирует синтез и активность оксида азота. Посредством гомоцистеина происходит высвобождение активных радикалов кислорода, которые провоцируют собственное окисление и перекисное окисление липидов, тем самым ингибируя фермент эндотелиальную

синтетазу оксида азота. Кроме того, избыток гомоцистеина, с одной стороны, усиливает синтез тромбксана A₂ – вещества, синтезируемого из арахидоновой кислоты с участием циклооксигеназы. Тромбксан обладает мощным сосудосуживающим потенциалом за счет воздействия на агрегацию тромбоцитов, вызывая повышенное тромбообразование. С другой стороны, гомоцистеин подавляет синтез антагониста тромбксана простациклина – вещества, вызывающего дезагрегацию тромбоцитов и ответственного за вазодилатацию. Гомоцистеин в повышенной концентрации вызывает усиленную выработку коллагена фибробластами гладкомышечных клеток эндотелия. Накопление коллагена в сосудистой стенке приводит к повышению ее ригидности, утолщению и деформации. Кроме этого, гомоцистеин способен активировать эластазу с последующим разрушением эластина, что приводит к разрыхлению сосудистой стенки и, как следствие, накоплению в ней солей кальция, холестерина и липопротеидов низкой плотности и формирование атеросклеротических бляшек. Также негативное действие гомоцистеина выражается в нарушении функции тканевого фактора плазминогена, что способствует связыванию липопротеина с фибрином и приводит к ингибированию фибринолиза. Избыток гомоцистеина также угнетает функцию естественных антикоагулянтов и увеличивает активность V, X и XII факторов гемостаза. Как следует из вышеизложенного, гипергомоцистеинемия негативно влияет на вазодилатацию, вызывает повышенного тромбообразование, ингибирование фибринолиза, повреждение стенок сосудов и угнетает защитные свойства эндотелия [134,147].

Гипергомоцистеинемия негативно влияет на физиологическую адаптацию системы гемостаза у женщины в гестационном периоде, формирования плаценты и фетоплацентарного кровообращения. Гомоцистеин повреждает эндотелий сосудистой стенки хориона и плаценты, в результате возникает процесс тромбообразования в сосудах, что приводит к нарушению микроциркуляции в стенке матки и плаценте, и как следствие, развитию фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты и задержке внутриутробного развития плода [134,144,147]. Показано, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме и амниотической жидкости ассо-

цируются с дефектами нервной трубки, врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, аномалиями верхней губы и неба, хромосомными болезнями плода [148]. Фолатная недостаточность, сопряженная с состоянием гипергомоцистеинемии, приводит в том числе к рождению детей с низкой массой тела, преждевременным родам и другим неблагоприятным исходам беременности [144].

Пороки развития плода имеют мультифакторную этиологию, на риск их развития влияют как факторы окружающей среды, так и генотип матери и плода. В последние годы активно изучается влияние полиморфизма генов фолатного обмена на развитие осложнений беременности и риск возникновения врожденных пороков развития плода [147,148]. Полиморфизм генов фолатного цикла приводит к снижению активности ферментов и нарушению фолатного обмена, что приводит к накоплению гомоцистеина в плазме крови и реализации всех неблагоприятных эффектов, связанных с состоянием гипергомоцистеинемии [149,150].

Основными генами фолатного обмена, полиморфизм которых связывают с различными осложнениями течения беременности и развитием внутриутробных пороков развития плода, являются гены, кодирующие ферменты метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), метионинсинтазу (MTR) и метионинсинтазу-редуктазу (MTRR) и транспортеры фолатов RFC1 (SLC19A1), RFCT (SLC46A1). На сегодняшний день посвящено множество исследований влиянию полиморфизма генов фолатного обмена на развитие осложнений беременности и внутриутробных аномалий плода. А.Н. Киселева показывает, что у женщин с нарушением репродуктивной функции достоверно чаще регистрировалась гетерозиготная форма полиморфизма rs1805087 гена метионинсинтазы. Известно, что при участии метионинсинтазы происходит процесс реметилирования гомоцистеина в метионин, а снижение активности фермента вследствие полиморфизма кодирующего его гена, приводит к нарушению реметилирования гомоцистеина и накоплению его в организме. Гипергомоцистеинемия может послужить причиной различных нарушений течения беременности, таких как ранняя отслойка плаценты, преэклампсия, кислородное голодание и врожденная патология развития плода [151]. В исследовании, выполненном Т.Б. Третьяковой

и Н.С. Демченко также продемонстрировано, что полиморфизм rs1805087 гена метионинсинтазы чаще встречался у женщин с невынашиванием беременности и наличием хромосомных аномалий у плода [152]. В исследовании, проведенном И.О. Буштыревой и соавторами установлена статистически значимая зависимость наличия ассоциации полиморфизма генов проконвертина в гетерозиготном состоянии и метионинсинтазы-редуктазы в гомозиготной форме с отслойкой хориона в первом триместре беременности. При этом предполагается, что дефицит фермента, связанный с наличием двух низкофункциональных аллелей полиморфизма rs1801394 гена MTRR, сопровождается недостатком метильных групп, что вызывает реализацию и усиление эффекта дефицита VII фактора системы гемостаза. В совокупности это приводит к такому клиническому проявлению, как отслойка хориона [153]. Denise L F Furness в своем исследовании установил, что аллель MTR 2756G матери и плода является важным фактором риска развития маточно-плацентарной недостаточности [154]. Другие зарубежные исследователи во главе с Stephanie M Engel показывают, что носители SHMT1(1420)T или MTRR(66)A имели повышенный риск спонтанных преждевременных родов [155]. В ряде европейский и отечественных исследований была выявлена ассоциация дефектов нервной трубки плода с полиморфизмом rs1801133 гена MTHFR, кодирующего фермент тетрагидрофолатредуктазу, обеспечивающий преобразование неактивной формы фолиевой кислоты 5,10- метилентетрагидрофолат в ее активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат, который презентует метильную группу гомоцистеину в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин. Гомозиготный генотип MTHFR 677TT на 65% снижает активность фермента тетрагидрофолатредуктазы, приводит к накоплению гомоцистеина в плазме крови и замедляет метилирование ДНК [148,151]. Мета-анализ, проведенный в 2000 году, в котором рассчитывался обобщенный эффект гомозиготных и гетерозиготных генотипов по полиморфному аллелю полиморфизма rs1801133 гена MTHFR, показал значимую ассоциацию неблагоприятного генотипа с риском развития врожденных пороков центральной нервной системы [156]. И.Н. Фетисова в своем исследовании выявила статистически значимое различие частоты встречаемости

неблагоприятного аллеля Т полиморфизма rs1801133 гена MTHFR среди женщин Ивановской области с нормальной репродуктивной функцией где частота аллеля Т составила 18,3%, и пациенток с привычным невынашиванием беременности с частотой аллеля Т 34,5%. Таким образом, в исследовании показано, что наличие неблагоприятного аллеля Т полиморфизма rs1801133 гена MTHFR является фактором риска спонтанного прерывания беременности на ранних сроках гестации [157,158]. Исследование, проведенное в республике Адыгея, выявило у жительниц республики ассоциацию гетерозиготного генотипа A80G гена SLC19A1 с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. Наличие полиморфизма в генах транспортеров фолатов связано со снижением переноса фолатов в клетки кишечника и, как следствие, снижением уровня фолиевой кислоты в крови [159]. О.А. Ефремовой изучалась роль межлокусных взаимодействий генов фолатного обмена и матриксных металлопротеаз в формировании задержки роста плода. С помощью компьютерного моделирования (*in silico*) и использования метода многофакторного уменьшения размерности на основе моделей (MB-MDR) был выполнен анализ взаимодействий различных однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития задержки роста плода. В исследовании показана взаимосвязь задержки роста плода и семью наиболее значимыми моделями межгенных ассоциаций генов матриксных металлопротеаз и генов фолатного цикла. В каждую из семи моделей межлокусных ассоциаций входит полиморфизм гена rs1979277 SHMT1. Этот ген кодирует цитозольную форму серингидроксиметилтрансферазы, пиридоксальфосфатсодержащего фермента, который катализирует обратимое превращение серина и тетрагидрофолат в глицин и 5,10-метилентетрагидрофолат. Эта реакция обеспечивает одноуглеродные единицы для синтеза метионина, тимидилата и пуринов в цитоплазме. Наиболее важной в развитии задержки роста плода признана модель двухлокусной комбинации полиморфных вариантов генов TT rs243865MMP2 и TT rs1979277 SHMT1 [150,159].

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности является преэклампсия. В многочисленных исследованиях продемонстрирована роль наследственных факторов в предрасположенности к тромбозам и развитию тяжелых осложнений беременности, таких

как предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия и невынашивание беременности. На сегодняшний день насчитывается около 100 различных генов, полиморфизм которых ассоциируется с преэклампсией. Существенную роль среди причин развития данного тяжелого осложнения беременности играют полиморфные варианты генов фолатного обмена. Особенно выделяют значение генов-кандидатов, кодирующих ферменты метилентетрагидрофолатредуктазу и метионинсинтазу-редуктазу. В исследовании, выполненном Н.И. Фадеевой определена частота встречаемости комбинаций полиморфных вариантов генов в гомозиготном состоянии с редкими аллелями системы гемостаза и фолатного цикла в семьях матерей с тяжелой преэклампсией. Показано, что у матерей, страдающих преэклампсией, 44,5% встречались ассоциации с двумя межгенными дефектами, в состав которых входили гомозиготные формы полиморфных вариантов генов фолатного обмена [160].

Усугубляющим фактором нарушения фолатного обмена может послужить совокупность действия неблагоприятных факторов, таких как наличие полиморфизма генов фолатного цикла в сочетании алиментарным дефицитом фолатов, курением, чрезмерным употреблением кофе и злоупотреблением алкоголем [149,157]. По данным В.М. Шмелевой среди пациенток с невынашиванием беременности у гомозиготных носителей полиморфизма rs1801133 гена MTHFR (677TT) в сочетании с курением и чрезмерным употреблением кофе была выявлена гипергомоцистеинемия, а у пациенток, ведущих здоровый образ жизни носительство неблагоприятного генотипа 677TT гена MTHFR не приводило к значимому повышению концентрации гомоцистеина в плазме [149].

Таким образом, показано, что нарушение обмена фолатов может привести к врожденным поркам развития плода. Известно, что производное фолиевой кислоты тетрагидрофолат участвует в синтезе ДНК и РНК, является переносчиком одноуглеродных групп, образовании S-аденозилметионина и нейтрализации токсичной аминокислоты гомоцистеина. Нарушение работы данных физиологических процессов влечет за собой сбой в формировании органов и тканей плода. Метилирование ДНК – это важный эпигенетический процесс,

направленный на регуляцию экспрессии генов. В период до имплантации эмбриона происходит эпигенетическая реорганизация генома, а нарушение этого процесса в результате нарушения метилирования может привести к формированию аномального профиля экспрессии генов, ответственных за протекание нормального эмбрионального развития. Кроме того, снижение метилирования в клетке приводит к нарушению расхождения хромосом в оогенезе, к изменению профиля центромерных районов хромосом, что повышает риск рождения ребенка с синдромом Дауна, характеризующегося трисомией по 21 паре хромосом. Также показана ассоциация нарушения процессов метилирования ДНК с нарушением расхождения 18 хромосомы. Для других хромосом такой связи не выявлено. Кроме того, при дефиците метилирования в клетках эмбриона происходит аномальный синтез ДНК, вместо тимидилового нуклеотида в синтезируемую ДНК встраивается уридилловый. Данная замена приводит к вырезанию нуклеотидных пар, разрывам цепей ДНК и замедлению ее синтеза. Подобные процессы влекут за собой нарушение клеточного цикла и апоптоз быстро делящихся клеток эмбриона. Усугубляет риск развития втнутриутробных пороков развития плода и нарушение гемопоэза, вызванного нарушением синтеза ДНК. Нарушение процесса кроветворения приводит к развитию магелобластной анемии, которая в свою очередь влечет за собой тяжелую гипоксию плода [147,148].

Наиболее распространенными пороками развития плода являются врожденные пороки центральной нервной системы и врожденные пороки системы кровообращения. Кроме того, к порокам развития, связанным в том числе и с нарушением фолатного обмена, можно отнести атрезию пищевода, пороки развития мочевыводящих путей и омфалоцеле, незаращение верхней губы и неба [162].

К наиболее тяжелым порокам развития плода относятся врожденные пороки центральной нервной системы, которые представлены микроцефалией, анэнцефалией, циклопией, грыжами спинного и головного мозга. Они занимают лидирующее место в структуре причин перинатальной и детской смертности в России и ряде других стран мира [162]. Дефекты нервной трубки – это серьезные врожденные пороки развития центральной нервной системы, приводящие к инвалидизации или летальному исходу, характеризующиеся нарушением

процессов закрытия нервной трубки на ранних этапах эмбрионального развития. Возникают данные пороки между 21 и 27 днями беременности, когда женщина еще может не знать о зачатии. В мире частота распространения дефектов нервной трубки плода варьирует от 0,5 до 2 случаев на 1000 гестаций и зависит от географических и этнических различий. В исследовании, опубликованном в 2019 году Н.С. Демиковой и соавторами, в котором анализировались данные эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в 23 регионах Российской Федерации, показано, что в структуре дефектов нервной трубки наиболее распространены спинномозговые грыжи, их удельный вес составил 50,87%, доля случаев анэнцефалии составила 38,13% и энцефалоцеле – 11%. Данные пороки имеют мультифакторную этиологию. Одним из установленных факторов риска является нарушение фолатного обмена [156,161,163].

Спинномозговая грыжа (*spina bifida*) – это врожденный порок развития, при котором наблюдается незаращение одного или нескольких позвонков. Различают два варианта пороков развития позвоночника и спинного мозга: открытые спинальные дизрафизмы, при которой грыжевые выпячивания не покрыты кожей (*spina bifida aperta*), например миелоцеле и менингомиелоцеле, и закрытые спинальные дизрафизмы, при которых целостность кожных покровов в области порока сохранена (*spina bifida occulta*), к таким порокам относится липомиелоцеле, диастематомиелия и другие. Самой частой формой является миеломенингоцеле, характеризующаяся открытой расщелиной позвоночника, при которой отмечается выпячивание спинного мозга, образуя плакладу на спине плода или новорожденного ребенка. Клиническая картина *spina bifida* характеризуется патологией центральной нервной системы, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата и офтальмологической патологией [164].

Следует отметить, что гомоцистеин оказывает токсическое действие на клетки нейрального происхождения, нарушая их дифференцировку, а кости и хрящи лица у эмбриона формируются из клеток нервного гребня, поэтому гипергомоцистеинемия может вызвать и челюстно-лицевые аномалии развития плода [148].

Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, занимают лидирующее место в структуре врожденных пороков развития. Недо-

статочность фолиевой кислоты влияет на риск развития пороков кардиоваскулярной системы, частота которых составляет 1 случай на 100 новорожденных [156,166]. Наиболее часто среди пороков системы кровообращения встречаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты и транспозиция магистральных артерий [156]. Некоторые пороки системы кровообращения характеризуются высокой летальностью в неонатальный и период первого года жизни. Часть пороков кардиоваскулярной системы не представляют угрозы для жизни и требуют коррекции к 8-10 годам жизни. Установлено, что при приеме фолиевой кислоты в прегравидарном периоде и в первом триместре беременности частота врожденных пороков сердца в целом сокращается на 40%, а частота дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок снижается на 26% [144].

Кроме того, аномалии развития органов мочевыделительной системы связаны с нарушением нефрогенеза, который возникает под воздействием различных факторов. К факторам риска можно отнести возраст матери, прием некоторых лекарственных средств во время беременности, воздействие различных тератогенных факторов, перенесенные заболевания во время беременности, недостаточность питания, в том числе пищевой дефицит фолатов, а также полиморфизм генов фолатного обмена [148,165,166]. В ряде исследований показана ассоциативная связь приема фолиевой кислоты и снижением риска развития врожденных пороков мочевыводящей системы [148].

5.3. Нарушение фолатного обмена и онкологические заболевания

Фолиевая кислота критически необходима для деления и роста клеток, поскольку она является кофактором в синтезе пуринов и тимидилатов и, следовательно, в синтезе нуклеиновых кислот. Она также необходима для процессов репарации ДНК. В раковых клетках, где репликация ДНК и деление клеток происходят с высокой скоростью, удаление фолиевой кислоты или блокада ее метаболизма вызывает ингибирование роста опухоли. Это основа применения антифолатных препаратов при химиотерапии рака. Но многие эпи-

демиологические исследования свидетельствуют о том, что повышенное потребление фолиевой кислоты защищают от развития различных типов рака [167].

Доказано, что все онкологические процессы характеризуются aberrантным метилированием, выражающемся в деметилировании метилированных участков гена в норме и, наоборот, гиперметилирование областей гена в норме не требующих метилирования. Данные сбои приводят к нарушению структуры хроматина и изменению функции ДНК, тем самым делая опухолевую клетку генетически и фенотипически нестабильной. Аберрантное метилирование лежит в основе онкогенеза. В эксперименте на животных были получены доказательства связи процессов гипометилирования ДНК и нарушения метаболизма фолиевой кислоты. Тетрагидрофолат участвует в синтезе нуклеотидного основания тимина из урацила. Катализирует эту биохимическую реакцию фермент тимидилатсинтаза. В случае дефицита тетрагидрофолата отмечается нарушение синтеза тимина из урацила. Происходит встраивание в цепь ДНК урацила вместо тимина, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК. Все это влечет за собой генетическую нестабильность и злокачественную трансформацию клеток, чтократно повышает риск развития онкологического процесса. У лиц с фолат-дефицитом обнаружено повышенное встраивание урацила в ДНК и увеличенное число разрывов двойной цепи ДНК [168]. Некоторые из этих дефектов могут быть исправлены или предотвращены с помощью добавок фолиевой кислоты. Вместе с тем, необходимо отметить, что опухолевые клетки относятся к быстроделющимся и потребляющим большое количество фолиевой кислоты, поэтому повышенный уровень фолатов может способствовать быстрому и интенсивному росту опухолевой ткани [167,168]. Следовательно, в отношении риска развития онкологической патологии можно говорить о двойственной роли фолиевой кислоты. С одной стороны, производные фолатов участвуют в процессах метилирования ДНК и синтезе нуклеотидов, препятствуя возникновению злокачественных клеток, а с другой стороны, усиливают рост и прогрессирование опухолевых очагов.

Исследования колоректального рака на животных показали, что время и доза назначения фолиевой кислоты имеют решающее зна-

чение. Если прием фолиевой кислоты начат до создания опухолевых очагов, развитие и прогрессирование опухоли подавляется. Если добавление фолиевой кислоты начинается после того, как опухолевые очаги установлены, то это усиливает их пролиферацию [167].

Ряд исследований показывает, что повышенное потребление фолиевой кислоты увеличивает риск развития онкологических процессов различной локализации. Результаты большого проспективного зарубежного исследования с участием 24500 женщин в постменопаузе продемонстрировали, что риск развития рака молочной железы на 19% выше у женщин, принимающих фолиевую кислоту в дозе более 400 мкг в сутки, и на 32% выше риск у женщин при максимальном общем потреблении фолиевой кислоты более 853 мкг в сутки. При этом исследовании не было обнаружено никакой связи между раком молочной железы и фолиевой кислотой, полученной исключительно из пищи. Другое глобальное исследование показало взаимосвязь между раком яичников и повышенным потреблением синтетической фолиевой кислоты у 80 254 женщин [167].

Исследование, проведенное среди населения Европы и США, показывает, что повышенный риск рецидива рака наблюдался среди пациентов с более высокой концентрацией циркулирующей фолиевой кислоты [169].

Большое количество публикаций посвящено изучению влияния полиморфизма генов фолатного обмена на риск развития злокачественных новообразований [167,168].

В исследовании, выполненном Wang Y. и соавторами выявлено, что полиморфные варианты генов MTRR и MTHFR, которые кодируют ключевые ферменты метаболизма фолиевой кислоты, могут быть связаны с выживаемостью пациентов с колоректальным раком. После корректировки множественных сравнений аллель MTRR rs1801394 A (по сравнению с G) был связан с увеличением безрецидивной выживаемости, MTHFR rs3737966 (G по сравнению с A), rs4846049 (T по сравнению с G), rs1476413 (A по сравнению с G), rs1801131 (C против A), rs12121543 (A против C), rs1801133 (C против T), rs4846052 (T против C), rs2066471 (A против G) и rs7533315 (T против C) были связаны с худшей выживаемостью, специфичной для колоректального рака. Кроме того, было замечено, что у лиц,

не злоупотребляющих алкоголем и имеющих полиморфизм MTRR rs1801394, rs3776467, rs326124, rs162040 и rs3776455 отмечена хорошая выживаемость, связанная с этими защитными вариантными аллелями. Аллель G MTHFR rs3737966 неблагоприятно отражался для выживаемости у пациентов с колоректальным раком [170].

Крупный метаанализ, проведенный в 2012 году, показал, что аллель MTHFR 677T может обеспечивать защиту от колоректального рака в популяциях во всем мире, в то время как аллель MTRR 66G может повышать риск заболевания колоректальным раком у представителей европеоидной расы [171].

Влияние полиморфизма гена rs1801133 MTHFR на риск развития рака толстой кишки, яичников, молочной железы и легких показано во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Наиболее значимая ассоциация была показана для рака толстой кишки. Выявлено, что у носителей гомозиготного полиморфного варианта (MTHFR 677TT) риск развития рака толстой кишки в 2 раза ниже, чем у лиц с нормальным «диким» генотипом. В другом исследовании было выявлено, что у лиц с гомозиготным генотипом по полиморфному аллелю риск развития острого лимфобластного лейкоза в 4,3 раза ниже, чем у лиц с нормальным генотипом (MTHFR 677CC) [168].

На сегодняшний день накоплено большое количество материала о роли гена MTHFR C677T у больных раком легких, в меньшей степени представлены данные по полиморфным вариантам MTRR A2756G и MTRR A66G у больных раком легких. В многочисленных исследованиях выявлено, что полиморфизм генов rs1801133 MTHFR C677T и rs1801133 MTRR A66G взаимосвязаны с риском развития рака легких. При этом, ассоциации генов обмена фолатов с риском развития рака легких могут модулироваться потреблением витаминов группы В (В6, В12 и фолиевой кислоты). По данным зарубежных исследователей, генотип MTHFR 677TT был связан с более высоким риском рака легких у женщин с низким уровнем витаминов В6, В12 в крови. Полиморфный аллель MTRR 66G увеличивал риск рака легких у лиц, с низким уровнем фолатов в крови [172].

Ряд исследований наоборот отрицает какую-либо взаимосвязь полиморфных вариантов генов, ответственных за обмен фолатов, rs1801133 гена MTHFR, rs1801133 гена MTRR и rs1801133 гена MTRR

с риском развития рака легкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки в изучаемых группах пациентов [173].

Пристальное внимание уделяется изучению рецептора фолиевой кислоты α (FR α) в качестве противоопухолевой мишени. Связывание с FR α является одним из нескольких способов поглощения фолиевой кислоты клетками. Этот рецептор является привлекательной мишенью для противоопухолевых препаратов из-за сверхэкспрессии FR α в ряде солидных опухолей, включая рак яичников, легких и молочной железы. Кроме того, использование FR α для оптимальной локализации эффективных противоопухолевых препаратов в опухолях-мишенях может улучшить результаты лечения пациентов с FR α -гиперэкспрессирующими раками [174].

Фолатный рецептор α (FR α) представляет собой мембранный белок, экспрессируемый в различных солидных опухолях, но имеющий ограниченную экспрессию в нормальных клетках. Показано, что при раке шейки матки экспрессия FR α была повышена в метастатических опухолях, и высокая экспрессия была связана с худшим прогнозом [175].

Белки FR α и RFC1 сверхэкспрессированы в опухолевых тканях при раке легких. Высокие уровни FR α в аденокарциномах легких могут быть связаны с лучшим ответом этих опухолей на химиотерапию антифолатами и представляют собой потенциальную новую мишень для этого типа опухоли [176].

5.4. Нарушения фолатного обмена и болезни системы кровообращения

Гомоцистеин в плазме крови преобразуется в тиолактон гомоцистеина и смесь дисульфидов, которые оказывают прямое повреждающее действие на гладкомышечные клетки и субэндотелиальный матрикс, происходит разрыхление сосудистой стенки. Как раз в местах разрыхления начинают скапливаться соли кальция и липопротеины низкой плотности. Липопротеины низкой плотности соединяются с тиолактоном гомоцистеина, далее происходит захват макрофагом образовавшегося комплекса, который получил название «пенистая клетка». Таким образом, «пенистые клетки», соли кальция и продукты деградации поврежденных клеток создают основу

для формирования атеросклеротической бляшки в местах повреждения эндотелия. Способность гомоцистеина индуцировать повышенный синтез холестерина еще более ускоряет процесс формирования атерогенных бляшек. Кроме того, митогенные свойства гомоцистеина ускоряют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, делая сосудистую стенку более толстой и ригидной, что также способствует развитию атеросклероза [121,134].

Важным фактором в развитии эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс. Попадая из клетки в кровяное русло, избыток гомоцистеина подвергается окислению с формированием смешанных дисульфидов. Окисленная форма гомоцистеина образует активные кислородные радикалы (супероксид или гидроген пероксид). Супероксид запускает процесс перекисного окисления липидов и связывается с оксидом азота (NO). В физиологических условиях гомоцистеин, экскретированный из клетки, взаимодействует с NO, в результате реакции происходит синтез нетоксичного S-нитрозогомоцистеина, обладающего сосудорасширяющим и антитромбоцитарным эффектом. Оксид азота образуется из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, благодаря которому обеспечивается постоянный уровень NO и поддерживается сосудистый гомеостаз. При гипергомоцистеинемии накапливается асимметричный диметиларгинин (АДМА), который является ингибитором эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего блокируется выработка NO – сильного антиагреганта и вазодилатора. Признанным фактом является то, что повышенный уровень АДМА связан с высоким риском коронарного синдрома и смертностью от неблагоприятных сосудистых событий [121, 129, 177]. Супероксид, образовавшийся в результате окисления гомоцистеина, вступает в реакцию с оксидом азота с формированием мощного окислителя пероксинитрита (ONOO-), который еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию [129, 177].

Нарушение фолатного обмена приводит к развитию гипергомоцистеинемии, которая в свою очередь запускает процессы формирования атеросклеротических бляшек, вызывает оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, известна способность гомоцистеина вызывать повышенное тромбообразование, ингибировать фибринолиз, снижать эластичность сосудистой стенки. Все эти

факторы повышают риск развития болезней системы кровообращения. 121, 129, 134, 178].

Как показывают исследования, повышенная концентрация гомоцистеина в сыворотке крови многократно увеличивает риск возникновения атеросклероза и ИБС. Накоплены данные о наличии взаимосвязи гипергомоцистеинемии с развитием гипертонической болезни [179]. Установлено, что гипергомоцистеинемия способствует гиперкоагуляции и формированию тромбов на клапанах сердца [180].

В ряде зарубежных исследований сообщается о выявленной ассоциации между полиморфизмом гена MTHFR, повышенным уровнем гомоцистеина и сердечно-сосудистыми осложнениями. Метаанализ, выполненный Kang et al. показал ассоциацию между повышенным уровнем гомоцистеина в плазме и повышенным риском геморрагического инсульта. Другое исследование выявило, что пациенты с полиморфизмом rs1801133 гена MTHFR C677T имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В своей публикации Клуйтманс и соавторы сообщили, что гомозиготный rs1801133 полиморфизм гена MTHFR связан с трехкратным увеличением риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний [181].

Гипергомоцистеинемия связана с увеличением частоты венозных тромбозов. Тем не менее, исследования предоставили противоречивые данные о том, способствует ли полиморфизм rs1801133 MTHFR тромбозу. Некоторые исследователи не сообщали об отсутствии связи между полиморфизмом C677T и тромбозом, в то время как другие сообщали о значительной связи между ними или сообщали, что полиморфизм является фактором риска развития тромбоза [181]. В.М. Шмелевой было показано, что при пограничной гипергомоцистеинемии (10,6 -13,5 мкмоль/л) риск венозного тромбоза возрастает в 1,3-2 раза, а при явной гипергомоцистеинемии (более 13,5 мкмоль/л) – в 5-7 раз [182].

В исследовании, выполненном О.В. Цыганенко и соавторами, показано, что среди пациентов молодого возраста с ишемическими инсультами носительство полиморфизма гена MTRR A66G составило 83,7%. У носителей полиморфизма MTRR A66G ишемический инсульт развился в более молодом возрасте, что может свидетельствовать о роли наследственного фактора в развитии инсульта [183].

Метаанализ, включающий 25 исследований полиморфизма rs1801133 гена MTHFR у более чем 2800 лиц европеоидной и азиатской рас с гипертензией, показал значительную связь между полиморфизмом и гипертензией в обеих популяциях [181].

Исследование, выполненное Н.М. Крючковой и соавторами в 2022 году, продемонстрировало, что риск развития тромбоза легочной артерии у мужчин, имеющих гомозиготный генотип по минорному аллелю T гена MTHFR C677T (rs1801133), в возрасте 65 лет и старше в 4,43 раза выше, чем у носителей других генотипов [184].

5.5. Нарушение фолатного обмена и образ жизни

Еще в 2002 году в докладе Всемирной организации здравоохранения прозвучало, что здоровье людей только на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% – от генетических факторов риска и на 70% – от образа жизни. Поэтому основной приоритет следует отдавать профилактической медицине, направленной на предотвращение возникновения патологических состояний. В России ежегодно регистрируются высокие показатели смертности от болезней системы кровообращения, поэтому профилактическую составляющую медицинской помощи нельзя считать оптимальной. Крайне низкий процент населения России придерживается здорового образа жизни [185].

Общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии является табакокурение. При этом и активное и пассивное курение негативно влияют на живой организм. Табачный дым содержит свободные радикалы и альдегиды, которые являются стимуляторами оксидативного стресса. В исследовании, проведенном Подзолковым В.И. и соавторами, показана положительная корреляционная связь между уровнем общего гомоцистеина и курением, стажем курения индексом курильщика. В исследовании доказано, что более высокие концентрации гомоцистеина были обнаружены и в группе курильщиков, страдающих гипертонической болезнью и в группе «здоровых курильщиков», по сравнению с группой некурящих [186].

Известно, что цианиды, содержащиеся в табачном дыме, воздействуют на пиридоксин и кобаламин, снижая концентрацию витаминов группы В в плазме крови, тем самым замедляют транс-

сульфирование и фолат-зависимое реметилирование гомоцистеина в организме. Избыток гомоцистеина вызывает окислительный стресс, нарушает биосинтез холестерина, инициирует апоптоз эндотелиоцитов и приводит к эндотелиальной дисфункции. В исследовании, проведенном Феловой Е. В. И соавторами также продемонстрировано, что концентрация гомоцистеина в плазме крови у курящих выше (12,22 мкмоль/л), чем у некурящих (7,83 мкмоль/л), концентрация гомоцистеина в слюне у курящих в 4,4 раза выше, чем у некурящих (2,13 мкмоль/л против 0,48 мкмоль/л). Имеются данные о том, что уровень гомоцистеина зависит от количества выкуренных сигарет в день. Каждая выкуренная сигарета повышает уровень гомоцистеина на 0,5% у мужчин и на 1% у женщин. [187,188,189].

Абдувахопова Н.Р. при проведении корреляционного анализа показала связь уровня гомоцистеина с курением и потреблением кофе. Причем, уровень гомоцистеина существенно не отличался в группе некурящих и бросивших курить участников, что является важным с точки зрения профилактики гипергомоцистеинемии и значимым мотивационным фактором для отказа от курения [190].

Еще один несомненный фактор риска развития многих патологических состояний – алкоголь. Этиловый спирт оказывает ингибирующее действие на метионинсинтазу, блокирует функционирование переносчиков фолатов из кишечника в клетки, является антагонистом витамина В6. Все эти факторы напрямую влияют на метаболизм гомоцистеина, снижая его и вызывая гипергомоцистеинемиию. Доказано, что у лиц, страдающих алкоголизмом уровень гомоцистеина в крови в 2 раза выше, чем у здоровых людей [123,188].

А Gibson и соавторы опубликовали данные своего исследования, в котором оценивался уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В12 после двухнедельного ежедневного употребления алкоголя в количестве 24 г. Алкоголь употреблялся в виде либо 240 мл красного вина, либо 80 мл водки. Результаты исследования продемонстрировали снижение уровня фолиевой кислоты и витамина В12 и повышение уровня гомоцистеина в плазме, причем вид алкоголя значения не имел. Доказано, что уровень гомоцистеина в плазме тем выше, чем выше доза принимаемого алкоголя. В ряде исследований выявлена обратная корреляционная связь между АЧТВ и гомоцистеином [191,192].

Алкоголь снижает уровень бетаина в печени, который является альтернативным донором метильных групп в реакции реметилирования гомоцистеина, а также способствует снижению SAM в печени. Следует отметить, что при остром алкогольном отравлении страдает фолат-зависимое реметилирование гомоцистеина, а метаболизм гомоцистеина с участием фермента бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза сохраняет свою активность, но при хроническом воздействии этилового спирта происходит угнетение и этого альтернативного механизма реметилирования гомоцистеина [193].

Чрезмерное употребление кофе (более 6 чашек в день) рассматривается как фактор риска развития гомоцистеинемии, так как кофеин способен ингибировать метионин-синтазу. Доказано, что уровень гомоцистеина у любителей кофе выше на 2-3 мкмоль/л, чем у непьющих кофе людей [194].

В кофе и чай содержится хлорогеновая кислота, которая обладает эффектом снижения фолиевой кислоты и повышает уровень гомоцистеина в плазме. Опубликованы данные, что потребление 2 г хлорогеновой кислоты в день здоровыми людьми повышает концентрацию гомоцистеина в постпрандиальной плазме на 12% и в плазме натощак на 4%. Потребление 4 г сухих веществ черного чая в день также повышает концентрацию гомоцистеина в постпрандиальной плазме на 11% и в плазме натощак на 5%. Доза 2 г хлорогеновой кислоты, использованная в этом исследовании, сравнима с $\approx 1,5$ л крепкого кофе; доза 4 г сухого вещества черного чая сравнима с 2 л крепкого черного чая. Это означает, что и черный чай, и кофе повышают уровень гомоцистеина в плазме в одинаковой степени [195].

К.А. Пазиненко с соавторами в своем исследовании показал, что при метиониновой нагрузке через 4 недели у экспериментальных животных отмечался рост уровня гомоцистеина в 3,4 раза по сравнению с контрольными показателями. Избыточное потребление белков с пищей также может привести к избытку гомоцистеина в организме. Спортивное питание, содержащие метионин, также может способствовать легкой и умеренной гипергомоцистеинемии у спортсменов, вызывая риск развития неблагоприятных сосудистых событий [121,196].

6. ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА

По данным ВОЗ от хронических неинфекционных заболеваний ежегодно умирает 41 миллион человек, что составляет 71% от всех летальных случаев. Лидирующее место занимают болезни системы кровообращения, прежде всего представленные атеросклеротическим заболеванием сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями, ежегодная летальность от которых составляет 17,9 млн человек [197,198].

В соответствии со ст. 12 ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» система профилактики хронических неинфекционных заболеваний включает, в том числе разработку и реализацию программ формирования здорового образа жизни (ЗОЖ), в т.ч. программ снижения потребления алкоголя, потребления табака и/или никотинсодержащей (НС) продукции, предупреждения и борьбы с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ [198].

По данным Роспотребнадзора почти половина населения России (44,5%) имеют факторы образа жизни, оказывающие неблагоприятное влияние на состояние здоровья, такие как употребление алкоголя, табакокурение, несбалансированное питание [199]. По данным национального проекта «Демография» доля граждан, ведущих здоровый образ жизни в России, в 2020 году составила 9,1% [200].

Уже на протяжении нескольких десятилетий во всех странах мира, включая экономически развитые страны Западной Европы, США и Россию, повсеместно регистрируется дефицит витаминов и микроэлементов. Причина, должно быть, связана с обеднением почвы, внедрением новых способов производства, хранения и приготовления продуктов. Существенно изменилась и структура питания. Питание «фаст-фуд» не благоприятствует насыщению организма необходимыми витаминами и минеральными веществами. По всей планете наблюдается, так называемый, «скрытый голод», когда при обилии пищевых продуктов, пищевая ценность их снижена. Дефицит витамина В6 и В12 может развиваться у вегетарианцев. У пожи-

лых людей отмечено снижение всасывания витаминов через ЖКТ, дефицит витамина В12 встречается у 30% людей. Кроме того, необходимо помнить и про заболевания, при которых снижается способность всасывания и усвоения витаминов группы В (гипоацидный и атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона и др.) [121,201].

Известно, что недостаточность витаминов группы В (фолиевая кислота, В12 и В6) приводит к развитию гипергомоцистеинемии. Поэтому важным профилактическим мероприятием становится устранение дефицита витаминов. Кроме коррекции питания, с этой целью используют комплексные поливитаминные препараты. Дозировки фолиевой кислоты, кобаламина и пиридоксина зависят от уровня гипергомоцистеинемии [139, 201, 202].

В исследованиях, проведенных Шмелевой В.М. показано, что уровень гомоцистеина при ежедневном приеме препаратов фолиевой кислоты, пиридоксина и кобаламина достоверно снижался [203].

Исследования, выполненные в Китае, также свидетельствуют о том, что применение фолиевой кислоты на фоне лечения пациентов с артериальной гипертензией значительно снижало риск первого инсульта [204].

Следует отметить, что у гетерозиготных или гомозиготных носителей полиморфного варианта гена MTHFR преобразование фолиевой кислоты в активный метаболит, участвующий в фолтаном обмене, затруднен. Для профилактики гипергомоцистеинемии у таких людей разработан препарат метафолин. Метафолин представляет собой синтетический активный метаболит фолиевой кислоты 5-метил-тетрагидрофолат. Это вещество обладает высокой биодоступностью, не нуждается в ферментативном превращении в кишечнике, поступает непосредственно в клетку для участия в процессах фолатного обмена, его активность не зависит от нарушения функционирования фермента метилтетрагидрофолатредуктазы. Многие исследования доказывают эффективность данного препарата у лиц, являющихся гомозиготными и гетерозиготными носителями полиморфного варианта гена MTHFR (rs1801133) [75, 120, 146, 205].

Основными путями борьбы с дефицитом фолиевой кислоты является увеличение в рационе продуктов, богатых фолатами, таких как

зеленые листовые овощи, бобовые, цитрусовые и т.д., прием синтетической фолиевой кислоты в составе витаминно-минеральных комплексов, БАД и фортификация продуктов питания синтетической формой фолиевой кислоты [120].

Известно также, что фолтаты, содержащиеся в овощах, нестабильны, и при обработке продуктов большая часть витаминов утрачивается. Кроме того, население с низким социально-экономическим статусом ограничено в продуктах, богатых фолатами в достаточном количестве для покрытия суточной потребности в фолиевой кислоте. Поэтому в некоторых странах глобальным подходом к профилактике дефицита фолатов является фортификация пищевых продуктов. Фортификация применяется с конца XX века в Канаде и США. В Канаде обогащают синтетической фолиевой кислотой муку и макароны. Первоначальной целью фортификации было предотвращение дефектов нервной трубки плода. Общегосударственная программа за 10 лет применения привела к сокращению аномалий у плода на 46%. В США в США, данная проблема фолатной недостаточности решается путем фортификации кукурузной и пшеничной муки фолиевой кислотой. В США также отмечено снижение дефектов нервной трубки, а также таких социально значимых заболеваний, как инсульт и инфаркт [75,120,206].

В Европе на государственном уровне стратегия фортификации пищи не была реализована, но вместе с тем, значительные усилия приняты для осуществления информирования населения. Благодаря чему отмечено снижение различных дефектов развития плода. Доказано, что дополнительный прием фолиевой кислоты снижает риск развития дефекта нервной трубки плода на 70–75% [120].

Синтетическая форма фолиевой кислоты, используемая для обогащения пищевых продуктов, химически наиболее стабильна и дешева. Некоторые исследования показывают, что избыток фолиевой кислоты не приносит вреда, другие, наоборот, склоняются к тому, что перенасыщение фолиевой кислотой может привести к различным нежелательным эффектам. В США проведены исследования, доказывающие, что среднестатистический американец с соответствующим стереотипом питания может с пищей получать дозу синтетической фолиевой кислоты в 5-10 раз превышающую суточную

потребность. Передозировка синтетической фолиевой кислотой может замедлить метаболизм эндогенных фолатов и привести к риску развития колоректального рака [75,120].

В США с 2011 года стали применять оральные контрацептивы обогащенные активным метаболитом фолиевой кислоты. В России это препараты Джес и Ярина. Кроме контрацептивного эффекта такие препараты еще и устраняют дефицит фолиевой кислоты и используются для прегравидарной подготовки женщин [207].

Существует исследование по разработке диетического шоколада, обогащенного витаминами группы В, в том числе активными формами фолиевой кислоты и кобаламина. В исследования взяты пациенты с высоким и средним генетическим риском по полиморфным аллелям rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR. Измерен уровень общего гомоцистеина до и после приема шоколада. Отмечено снижение уровня гомоцистеина на 33% [208].

На данный момент нет единого мнения по целесообразности применения программ глобального обогащения продуктов питания фолиевой кислотой для всех категорий граждан. В связи с тем, что фортификация продуктов питания фолиевой кислотой имеет ряд ограничений, альтернативой может стать применения витаминно-минеральных комплексов для определенных категорий населения, например беременных, женщин, планирующих беременность, лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пожилых людей [209,210].

7. ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛАТОВ

Синтетическая фолиевая кислота, входящая в состав лекарственных препаратов, витаминно-минеральных комплексов и биологически активных добавок, является неактивной формой. В организме человека она проходит ряд преобразований и превращается в активный метаболит фолиевой кислоты, который участвует в различных реакциях, таких как реметилирование гомоцистеина и биосинтез пуринов и пиримидинов. В гепатоцитах при участии фермента дигидрофолатредуктазы неактивная форма фолиевой кислоты метаболизируется в дигидрофолат, который далее преобразуется в тетрагидрофолат. К тетрагидрофолату присоединяется фрагмент серина и синтезируется 5,10-метилентетрагидрофолат, который в свою очередь восстанавливается до 5-метилтетрагидрофолата при помощи фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы. Для терапии состояний, связанных с дефицитом фолатов, используют препараты, содержащие фолиевую кислоту. В связи с тем, что именно метаболизированная фолиевая кислота принимает участие в различных биохимических процессах, на эффективность терапии может повлиять наличие такого фактора, как полиморфизм генов ферментов, отвечающих за фолатный обмен. Например, известно, что при наличии полиморфизма гена, кодирующего фермент дигидрофолатредуктазу, доза фолиевой кислоты, превышающая 1000 мкг в сутки, приводит к накоплению неметаболизированной формы фолиевой кислоты в плазме крови и в моче. Кроме того, полиморфизм генов, ответственных за обмен фолатов, может привести к накоплению в организме неметаболизированной фолиевой кислоты, получаемой в качестве терапии фолатной недостаточности. В ряде исследований показано, что избыток фолиевой кислоты в форме неактивного метаболита может привести к снижению функции иммунной системы у женщин в период постменопаузы, другие исследования демонстрируют повышенный риск онкологических заболеваний. Есть данные о том, что неактивные метаболиты фолиевой кислоты негативно влияют на плод, повышая риск астмы и инфекций респираторного тракта у детей в раннем детстве, а также увеличение риска возникновения аутистических расстройств [211].

На сегодняшний день накоплено много данных о негативном влиянии больших доз синтетической фолиевой кислоты. В частности, назначение фолиевой кислоты в дозировке 4000 мкг в сутки признаны неоправданными. Показано, что высокие дозы фолиевой кислоты отрицательно влияют на эмбриогенез и закрытие нервной трубки плода. Необходимо помнить, что высокие дозы фолиевой кислоты маскируют дефицит витамина В12, возникает феномен «метильной ловушки», выражающийся в накоплении активного метаболита фолиевой кислоты, который не может расходоваться в процессе реметилирования гомоциеина в связи с неактивностью В12-зависимой метионинсинтазы, и не идет на синтез пуринов и пиримидинов, при этом нарушаются процессы реметилирования и метилирования, возникают неврологические нарушения, свойственные недостаточности кобаламина [211].

Существует понятие верхний допустимый уровень потребления фолиевой кислоты – это общее количество синтетической фолиевой кислоты, получаемой из обогащенных продуктов, витаминных комплексов и биологически активных добавок, не включающее потребление натуральных фолатов, содержащихся в пище [212].

С течением времени препараты фолиевой кислоты постоянно совершенствовались, сейчас можно говорить о четырех поколениях данных препаратов. К первому поколению относятся фолаты пищевого происхождения. В 1931 году их стали успешно применять для лечения анемий, связанных с дефицитом питания. В 1945 году в США впервые удалось определить химическую формулу фолиевой кислоты и синтезировать ее. Но синтетическая фолиевая кислота второго поколения отличалась химической нестабильностью и низкой биодоступностью, что дало толчок для дальнейшего изучения химического соединения. В результате в 1995 году был разработан фолат третьего поколения – 5-метилтетрагидрофолат кальциевой соли. Единственным недостатком данного препарата признана плохая растворимость и ограниченная биодоступность. В 2008 году синтезирован препарат четвертого поколения – 5-метилтетрагидрофолат глюкозаминовая соль, запатентованная под названием Quatrefolic. Данный препарат стабилен, обладает высокой растворимостью, а следовательно, и биодоступностью. В связи с тем, что дан-

ный препарат представляет собой активный метаболит фолата, он не нуждается в метаболизме в организме человека с участием ферментов дигидрофолатредуктазы и метилентетрагидрофолатредуктазы, отсутствует риск накопления неметаболизированной формы фолатов. У препарата отсутствует верхний допустимый уровень потребления, поэтому невозможна его передозировка. Кроме того, данный препарат не маскирует дефицит В12, проникает через гематоэнцефалический барьер и является физиологическим источником фолатов для плода. В исследованиях продемонстрировано, что в сравнении с высокими дозами синтетической фолиевой кислоты активный метаболит фолата показывает лучшее насыщение эритроцитов фолатами у женщин репродуктивного возраста, достоверно более эффективен в снижении частоты невынашивания беременности, преэклампсии, гипергомоцистеинемии [211].

Применение витаминов группы В при лечении мегалобластных анемий

С целью лечения фолиеводефицитной анемии всем пациентам рекомендуется назначение препаратов фолиевой кислоты с целью восполнения дефицита фолатов и восстановления нормобластического кроветворения. Взрослым пациентам и детям старше 1 года назначается прием фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг в сутки (детям в возрасте 1-3 лет – вне зарегистрированных показаний). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки. Длительность курса лечения обычно составляет 4 месяца, что считается достаточным для достижения ремиссии. Однако если основная причина дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты (2-4 мг в сутки), например, при наследственных гемолитических анемиях или врожденной гипергомоцистеинемии, обусловленной гомозиготным полиморфным вариантом гена метилентетрагидрофолатредуктазы [73].

Всем пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии рекомендуется проведение терапии цианокобаламином в дозе 100-200 мкг/сут. через день; в случае присоединения нарушения функции нервной системы – 400-500 мкг/сут. в первую неделю

ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 5-7 дней [136].

Назначение фолиевой кислоты беременным

Многочисленные клинические исследования и мета-анализы, проводимые по всему миру, показывают эффективность приема фолиевой кислоты в дозировке 800 мкг в сутки в составе поливитаминовых комплексов в преконцепционный период и на ранних сроках беременности в рамках профилактики внутриутробных пороков развития плода. Выявлено, что наибольшее снижение риска развития пороков нервной трубки плода наблюдается при получении матерью не менее 200 мкг пищевых фолатов в сутки и 400 мкг фолиевой кислоты в составе мультивитаминового препарата. В данной группе беременных женщин риск рождения ребенка с пороком развития снижается в 4 раза по сравнению с группами, в которых не проводился дополнительный прием фолиевой кислоты. Исследование, проведенное в США, показало, что доза 300 мкг/сут. для беременных женщин является минимальной, для того чтобы не развился дефицит фолатов. Доза 100-200 мкг/сут. Для беременных не оказывает никакого протективного эффекта. Оптимальной дозой, которая обеспечивает достаточное содержание фолата в эритроцитах, названа доза в 600 мкг в сутки.

Общепринятые нормативы потребления фолиевой кислоты отсутствуют. В разных странах практикуются свои подходы к назначению фолиевой кислоты в период беременности с целью профилактики врожденных пороков развития плода. В США разработаны рекомендации по приему фолиевой кислоты в дозе 600-800 мкг для беременных в возрасте младше 18 лет и 1000 мкг для беременных в возрасте от 19 до 50 лет.

Эксперты Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) рекомендуют на этапе планирования беременности прием препаратов, содержащих фолиевую кислоту в дозе 400 мкг в сутки за 1-3 месяца до зачатия в зависимости от риска рождения ребенка с дефектами нервной трубки [213].

В соответствии с клиническими рекомендациями от 2020 года «Нормальная беременность» в России беременным рекомендовано

назначить пероральный прием фолиевой кислоты на протяжении первых 12 недель беременности в дозе 400 мкг в сутки [213].

Особое внимание стоит уделить назначению препаратов фолиевой кислоты лицам, имеющим полиморфизм генов, ответственных за метаболизм фолиевой кислоты. В исследовании, проведенном Путинцевой А.В. и Ших Е.В. среди двухсот женщин молодого возраста европеоидной расы, обратившихся к врачу по поводу прегравидарной подготовки, показано, что выбор способа фолатной поддержки зависит от наличия полиморфных вариантов генов, ответственных за обмен фолатов. Так, у женщин, имеющих «дикий» генотип по генам MTHFR-677CC, MTHFR-1298AA, MTR-2756AA, MTRR-66AA, допустимо применять в качестве коррекции фолатного статуса и профилактики гипергомоцистеинемии как фолиевую кислоту в качестве монопрепарата, так и витаминно-минеральный комплекс, в состав которого входит цианокобаламин и активный метаболит фолиевой кислоты – метафолин. У женщин с гетерозиготным носительством неблагоприятных аллелей с генотипами MTHFR-677CT, MTHFR-1298AC, MTR-2756AG в качестве прегравидарной подготовки рекомендован прием витаминно-минеральный комплекса с метафолином и цианокобаламином. Использование синтетической фолиевой кислоты менее эффективно, так как оптимальный уровень гомоцистеина был достигнут только через три месяца приема монопрепарата. У женщин – носителей гомозиготных вариантов неблагоприятных аллелей MTHFR-677TT, MTHFR-1298CC, MTR-2756GG, а также гетерозиготного и гомозиготного вариантов носительства редкой аллели с генотипами MTRR-66GG и MTRR-66AG, предпочтительным является только режим «метафолин и цианокобаламин в составе витаминно-минерального комплекса», который обеспечил эффективную коррекцию гомоцистеина через три месяца. Назначение в качестве прегравидарной профилактики монопрепарата фолиевой кислоты показало свою неэффективность [146].

Назначение фолиевой кислоты при кардиоваскулярных заболеваниях

Множество исследований по всему миру посвящены протективному действию фолиевой кислоты при заболеваниях системы кро-

вообращения. Большое проспективное исследование, проведенное в Японии с участием 23119 мужчин и 35611 женщин в возрасте от 40 до 79 лет в течение 14 лет, показало благоприятное влияние фолиевой кислоты и других витаминов группы В при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кроме того, была выявлена значимая взаимосвязь между низким уровнем фолатов и высокой смертностью от сердечной недостаточности. Мета-анализ, включающий 14 проспективных исследований, в которых приняло участие суммарно 223691 человек в возрасте от 25 до 79 лет, показал обратную зависимость между потреблением фолатов 200 мкмоль в сутки и частотой ишемической болезни сердца. Накоплены данные о положительном влиянии фолатов и других витаминов группы В при вторичной профилактике болезней системы кровообращения. В исследовании, в котором приняли участие 1463 пациента старше 55 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями получены данные о том, что частота рецидивов ишемических инсультов, инфарктов миокарда достоверно ниже при приеме фолиевой кислоты, чем в контрольной группе. Однако, есть и другие исследования, в которых не выявлено или показано незначительное протективное влияние фолиевой кислоты на сердечно-сосудистую патологию [214].

Основным патогенетическим механизмом в развитии кардиоваскулярной патологии является неконтролируемый оксидативный стресс, который оказывает губительное действие на эндотелий сосудов, повреждая его, вызывает повышенное тромбообразование и нарушает микроциркуляцию. Одним из механизмов развития оксидативного стресса является нарушение метаболизма гомоцистеина, приводящее к возникновению гипергомоцистеинемии. Изучены следующие патологические эффекты гомоцистеина, приводящие к развитию оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции: активация NMDA-рецепторов, приводящая к повышению уровня ионов кальция в клетках и активных форм кислорода; образование агрессивных кислородных радикалов за счет взаимодействия с сульфгидрильными группами; нарушение функции белков за счет процесса гомоцистеинилирования, т.е. присоединения сульфгидрильных групп гомоцистеина к аминокислотным остаткам белков; угнетение синтеза оксида азота – важнейшего вазодилататора; повышение ри-

гидности сосудистой стенки за счет накопления в ней коллагена. Известно, что в метаболизме гомоцистеина принимают участие витамины группы В, такие как фолиевая кислота, пиридоксин и кобаламин. Для профилактики гипергомоцистеинемии предлагается принимать препараты, в состав которых входит комплекс витаминов группы В (пиридоксин в дозе 5 мг, фолиевая кислота – 1,05мг, кобаламин – 1,0мг). К гипергомоцистеинемии может привести дефицит любого из трех представленных выше витаминов группы В. Дефицит кобаламина ингибирует фермент фолатного цикла метионинсинтазу, и как следствие, блокируется процесс реметилирования гомоцистеина в метионин. Недостаточность фолиевой кислоты вызывает дефицит активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата, в следствие чего, также замедляется процесс реметилирования гомоцистеина в метионин. Гомоцистеин, который не подвергся реметилированию в клетках, вступает в реакцию транссульфирования с участием фермента цистотионин-бета-синтазы. В связи с тем, что производное витамина В6 – пиридоксаль-5-фостат является кофактором для данной реакции, его дефицит крайне неблагоприятно отражается на процессе транссульфирования и приводит к развитию гипергомоцистеинемии. Известно, что изолированная нагрузка на организм фолиевой кислотой может привести к функциональному дефициту витаминов В6 и В12. Поэтому коррекция гипергомоцистеинемии только с помощью фолиевой кислоты является не только неэффективной, но даже опасной.

Для наиболее эффективной коррекции состояния гипергомоцистеинемии необходимо применять комплекс витаминов группы В (фолиевая кислота, кобаламин и пиридоксин). Многочисленные исследования показали благоприятное действие фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6 на снижение уровня гомоцистеина в крови, уменьшение толщины сосудистой стенки каротидных артерий [201, 215].

Хорошо известно, что в метаболизме фолиевой кислоты участвуют ферменты дигидрофолатредуктаза, с помощью которого происходит синтез дигидрофолата, и метилентетрагидрофолатредуктаза, посредством которого из неактивной формы фолата синтезируется активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат. В случае неадекват-

ной работы ферментов, возникающей, в частности, из-за наличия полиморфизма генов, кодирующих данные белковые продукты, происходит нарушение метаболизма фолатов и дефицит активных форм фолиевой кислоты, участвующих в реакциях метилирования и реметилирования и, вместе с тем, накопление неметаболизированной фолиевой кислоты в крови и моче. Поэтому в таких случаях рекомендовано назначение препаратов, в состав которых входят активные метаболиты фолатов. В ряде исследований показана эффективность назначения активного метаболита фолиевой кислоты лицам, имеющим полиморфизм генов фолатного обмена [146, 211, 216].

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Пациентка А, 35 лет с диагнозом привычное невынашивание беременности обратилась к гинекологу по поводу прегравидарной подготовки. Ранее пациентке было выполнено молекулярно-генетическое исследование на выявление полиморфизма генов фолатного обмена.

Результаты генетического исследования: МТНFR-677ТТ, МТНFR-1298АА, МTR-2756AG, МTRR-66GG.

Какие дополнительные исследования необходимо назначить?

Какие рекомендации по коррекции фолатного обмена необходимо дать пациентке?

2. Пациент Ж. 72 лет, обратился в поликлинику к врачу терапевту с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, головокружение, одышку, учащенное сердцебиение при физической нагрузке, снижение аппетита, тошноту, боли в животе. При осмотре отмечена иктеричность кожных покровов и склер, при пальпации нижний край печени выходит из-под реберной дуги на 2см. температура тела до 37,2С.

Клинический анализ крови: Hgb 78 г/л, RBC 2,8 млн/мкл, MCV 180 фл. при просмотре эритроцитов в мазке крови выявлена базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 45,8 мкмоль/л, билирубин прямой 22,8 мкмоль/л, ЛДГ 650 Ед/л, АСТ 80 Ед/л, АЛТ 75 Ед/л. Гомоцистеин 38,4 мкмоль/л, витамин В12 600 пг/мл, фолиевая кислота 1,2 нг/мл

Необходимо поставить диагноз и назначить лечение пациенту.

3. Пациент С, 30 лет. Поступил в отделение нейрореанимации с диагнозом ОНМК. В анамнезе табакокурение, стаж курения 15 лет, 20 сигарет в день. В анамнезе ТГВ нижних конечностей.

Коагулограмма: АЧТВ 26 сек., фибриноген 6,2 г/л, МНО 0,9.

Биохимический анализ крови: АЛТ 40 Ед/л, АСТ 38 Ед/л, билирубин 19 мкмоль/л, холестерин общий 7,38 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,0 ммоль/л, холестерин ЛПНП 4,7 ммоль/л, триглицериды

2,0 ммоль/л, гомоцистеин 69,7 мкмоль/л, фолиевая кислота 3,0 нг/мл.

Какие исследования в рамках персонифицированной медицины необходимо назначить пациенту?

4. В ходе профилактического обследования у пациента в общем анализе крови выявлен макроцитоз эритроцитов.

Какие дополнительные исследования можно рекомендовать для постановки диагноза?

5. Назовите аналит, вызывающий наибольший повреждающий эффект по сравнению с гомоцистеином. Процесс, приводящий к каспаз-независимой гибели клеток эндотелия, формированию неоангиогенов.

6. Опишите возможный вариант экзайтотоксического влияния гомоцистеина на лейкоциты и нейроны.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. Для мегалобластных анемий характерны следующие изменения в общем анализе крови.

А. макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гиперхромия, базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота.

Б. микроцитоз, гипохромия, сниженная концентрация феррина, сывороточного железа.

В. микроцитоз, нормохромия, ретикулоцитоз

2. Причины нарушения фолатного обмена.

А. Алиментарная недостаточность

Б. Полиморфизм генов фолатного обмена

В. Нарушение всасывания витаминов группы В

Г. Прием препаратов, влияющих на метаболизм витаминов группы В

Д. Все перечисленное

3. Полиморфизм каких генов влияет на фолатный обмен

А. Ацетальдегиддегидрогеназа

Б. Метилентетрагидрофолатредуктаза

В. N-ацетилтрансфераза

Г. Алкогольдегидрогеназа

4. Частым проявлением гипергомоцистеинемии является:

А. Привычное невынашивание беременности

Б. Мегалобластная анемия

В. Сосудистые нарушения

Г. Все перечисленное

5. Гомоцистеин обезвреживается в ходе реакции:

А. Реметилирования

Б. Окисления

В. Восстановления

Г. Конъюгации

6. Нарушения фолатного обмена могут возникать при:
- А. Недостаток витаминов
 - Б. Полиморфизм ферментов
 - В. Нарушение работы белков-переносчиков
 - Г. Все перечисленное
7. К чему приводит полиморфизм генов фолатного обмена:
- А. Алкоголизм
 - Б. Снижение активности ферментов фолатного цикла
 - В. Почечная недостаточность
 - Г. Деменция
8. Гипергомоцистеинемия это
- А. увеличение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови выше допустимых пределов
 - Б. увеличение концентрации мутантного гомоцистеина в плазме крови выше допустимых пределов
 - В. увеличение отношения свободного гомоцистеина к связанному
 - Г. увеличение отношения связанного гомоцистеина к свободному
9. Допустимые значения гомоцистеина у детей:
- А. Менее 5 мкмоль/л
 - Б. Менее 10 мкмоль/л
 - В. Менее 15 мкмоль/л
 - Г. Менее 20 мкмоль/л
10. Допустимые значения гомоцистеина у взрослых:
- А. Менее 5 мкмоль/л
 - Б. Менее 10 мкмоль/л
 - В. Менее 15 мкмоль/л
 - Г. Менее 20 мкмоль/л
11. У мужчин уровень гомоцистеина в плазме в среднем на ... мкмоль/л выше, чем у женщин репродуктивного возраста:
- А. 1
 - Б. 2

- В. 5
- Г. 10

12. Гипергомоцистеинемия легкой степени тяжести характеризуется уровнем гомоцистеина:

- А. до 10 мкмоль/л
- Б. от 11 до 30 мкмоль/л
- В. 31-100 мкмоль/л
- Г. более 100 мкмоль/л

13. Гипергомоцистеинемия средней степени тяжести характеризуется уровнем гомоцистеина:

- А. до 10 мкмоль/л
- Б. от 11 до 30 мкмоль/л
- В. 31-100 мкмоль/л
- Г. более 100 мкмоль/л

14. Гипергомоцистеинемия тяжелой степени характеризуется уровнем гомоцистеина:

- А. до 10 мкмоль/л
- Б. от 11 до 30 мкмоль/л
- В. 31-100 мкмоль/л
- Г. более 100 мкмоль/л

15. Нормальным считается уровень гомоцистеина:

- А. до 10 мкмоль/л
- Б. от 11 до 30 мкмоль/л
- В. 31-100 мкмоль/л
- Г. более 100 мкмоль/л

16. Причины гипергомоцистеинемии:

- А. Наследственный дефект цистатион-синтазы (+)
- Б. Дефицит витамина К
- В. Дефицит железа
- Г. Наследственный дефект гомоген-трансферазы

17. Выберите верное утверждение:

А. Гомоцистеин поступает в организм человека с термически необработанной пищей

Б. Гомоцистеин биосинтезируется из метионина в многостадийном процессе (+)

В. В течении жизни уровень гомоцистеина постепенно снижается

Г. У мужчин уровень гомоцистеина обычно ниже, чем у женщин

18. Какой фермент принимает участие в синтезе гомоцистеина из метионина?

А. Аденозилгомоцистеиназа (+)

Б. Аденозиндезаминаза

В. Нуклеотидаза

Г. Тимидинсинтаза

19. Какой фермент принимает участие в реметилировании гомоцистеина в метионин?

А. Метионинсинтаза (+)

Б. Убиквитиназа

В. Гомоцистеинтрансфераза

Г. Редуктаза

20. Причиной каких нарушений течения беременности является гипергомоцистеинемия?

А. Преэклампсия (+)

Б. Синдром Эдвардса

В. Синдром Патау

Г. Болезнь Паркинсона

21. Для профилактики пороков развития нервной трубки плода применяют:

А. Назначение фолиевой кислоты (+)

Б. Солнечные ванны

В. Назначение гепаринов

Г. Рутинная профилактика не показана

22. Метилирование ДНК в зоне промотора гена приводит к:
- А. Подавлению экспрессии гена (+)
 - Б. Увеличению экспрессии гена
 - В. Не влияет на уровень экспрессии гена
23. К эпигенетической регуляции генома относят
- А. Нонсенс-мутации
 - Б. Метилирование ДНК (+)
 - В. Абберации
 - Г. Frame shift мутации
24. «Пенистая клетка» – это?
- А. Макрофаг, переполненный жировыми включениями.
 - Б. Эпителиальная клетка с прикрепленными к их поверхности бактериями
 - В. Зрелый нейтрофил
25. Признаки мегалобластной анемии
- А. Микроцитоз
 - Б. Снижение RBC (+)
 - В. Увеличение сывороточного уровня В12
26. Признаки железодефицитной анемии
- А. Макрооциты
 - Б. Увеличение RBC
 - В. Увеличение сывороточного уровня фолиевой кислоты
 - Г. Микроцитоз (+)
27. Маркером анемии хронических заболеваний является
- А. Гепсидин (+)
 - Б. Гомоцистеин
 - В. Метионин
 - Г. Цистеин
28. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови можно определить
- А. Методом ИФА (+)
 - Б. Методом ПЦР в режиме реального времени

- В. Бактериологическим методом
- В. Методом кашлевых пластинок

29. В каких случаях предпочтительнее назначить активный метаболит фолата, а не монопрепарат фолиевой кислоты.

- А. полиморфизм гена FGB: 455 G>A (A/A гомозиготный вариант)
- Б. полиморфизм гена MTHFR 677 C>T (T/T гомозиготный вариант)
- В. Полиморфизм гена ITGB3: 1565 T>C (C/C гомозиготный вариант)

30. состояние гипергомоцистеинемии вызывает

- А. гипокоагуляцию
- Б. гиперкоагуляцию
- В. Не влияет на свертывающую способность крови

31. Основная форма гомоцистеина, присутствующая в кровотоке:

- а) свободный,
- б) связанный с альбумином,
- в) дисульфида цистеинил гомоцистеин,
- г) окисленная форма.

32. Какие клетки являются наиболее активными «поставщиками» гомоцистеина в плазму крови?

- а) нейроны,
- б) эпителиоциты,
- в) энтероциты,
- г) активно пролиферирующие клетки.

33. Транссульфурация гомоцистеина происходит в

- а) поджелудочной железе и тонком кишечнике,
- б) почках,
- в) печени,
- г) легких.

34. При участии какого фермента образуется гомоцистеин?
- а) метионинаденозилтрансфераза,
 - б) аденозилгомоцистииназа,
 - в) цитинозил-5-метил трансфераза,
 - г) метионин-синтаза.
35. В клетках каких органов может происходить фолатнезависимое реметилирование и транссульфурация гомоцистеина?
- а) эндотелиоциты,
 - б) тироциты,
 - в) энтероциты,
 - г) гепатоциты и клетки почек.
36. Окислительный стресс не вызывает развитие
- а) эндотелиальной дисфункции,
 - б) увеличение синтеза адгезивных молекул и факторов роста,
 - в) инактивацию апоптоза,
 - г) усиление агрегации тромбоцитов и тромбообразование.
37. Гомоцистеинилирование по остаткам лизина осуществляется
- а) цистатионом,
 - б) диметиларгинином,
 - в) цистеинил гомоцистеином,
 - г) гомоцистеин тиолактоном.
38. Наличие аутоантител к N-гомоцистеин-альбумину является независимым предиктором
- а) раннего развития ИБС,
 - б) тиреоидита,
 - в) опухолевого процесса,
 - г) язвенного колита.
39. При гипергомоцистеинемии происходит увеличение прокоагулянтной активности плазмы крови за счет
- а) повышения активности антитромбина III,
 - б) подавления активации V фактора,

в) повышения числа рецепторов для активатора тканевого плазминогена,

г) подавления экспрессии поверхностного тромбомодулина и активации протеина С.

40. Эндотелиальная дисфункция связана с

- а) нарушением процесса транссульфулирования,
- б) снижением продукции и/или биодоступности NO,
- в) снижением синтеза эндотелина-1,
- г) депрессией NMDA-рецепторов.

41. Механизм пагубного действия гомоцистеина на функции мозга:

- а) гипометилирование ДНК,
- б) депрессия NMDA-рецепторов,
- в) гипофосфорилирование,
- г) блокирование апоптоза.

42. Основные симптомы дефицита витамина В6 не включают:

- а) иммунодефицитное состояние,
- б) снижение когнитивной функции,
- в) деменция,
- г) вегетативная дисфункция.

43. Для активности фермента метионинсинтазы необходим

- а) тетрагидрофолат,
- б) 5-метилтетрагидрофолат,
- в) метилтетрагидрофолат,
- г) фолацин.

44. Какую роль играет витамин В12 в обмене гомоцистеина?

- а) является донором метильной группы,
- б) является донором сульфидной группы,
- в) является кофактором фермента метионинсинтазы,
- г) является переносчиком одноуглеродного фрагмента.

45. Какие формы витамина В12 используются в фармацевтических препаратах?

- а) диметилбензимидазол,
- б) коррин,

- в) аденозилкобаламин,
- г) цианокобаламин.

46. Причиной макроцитоза служит

- а) блокирование NMDA-рецепторов,
- б) свободно-радикальное окисление,
- в) активация прокаспазы 8,
- г) нарушение синтеза ДНК.

47. Наиболее эффективным тестом оценки дефицита витамина В12 является

- а) общее содержание витамина в сыворотке крови,
- б) уровень гомоцистеина в плазме крови,
- в) общий анализ крови,
- г) уровень транскобаламина.

48. Основными пищевыми источниками метионина являются

- а) мясо, рыба, яйца, молочные продукты,
- б) бобовые, сухофрукты, арахис,
- в) шпинат, листовой салат, листовая горчица,
- г) бананы, изюм, манго.

49. По какой причине дефицит холина приводит к гипергомоцистеинемии?

- а) нарушается процесс транссульфурирования,
- б) холин является метильным донором,
- в) холин является кофактором фермента цистатионин-синтазы,
- г) блокируется фермент метилентетрагидрофолатредуктаза.

50. В качестве кофермента цистатионинсинтаза содержит

- а) холин,
- б) бетаин,
- в) витамин В6
- г) ниацин.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jakubowski H. Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites / H. Jakubowski, R. Głowacki // *Adv Clin Chem.* – 2011. – Vol. 55. – P. 81–103. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126025>

2. Трашков А.П. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 158(10): 500–2.

3. Цыбиков Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // *Успехи современной биологии.* – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471–482.

4. Наумов А.В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А.В. Наумов, И.В. Данильчик, Ю.В. Сарана // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2016. – № 2 (54). – С. 27–32.

5. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2011; 1(33): 148–53.

6. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe.* 2021; 4(3): 162–3.

7. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатр.* 2015; 6(2): 71–7.

8. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр.* 30. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.

9. Chaudhry S.H., Taljaard M., macfarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort. *Public Health Nutr.* 2020; 23(17): 3170–80.

10. Jiang H., Li C., Wei B. Et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17(3): 523–6.

11. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India*. 2018; 66(10): 17–20.

12. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3.

13. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. *Педиатр*. 2017; 8(2): 62–7.

14. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Российские биомедицинские исследования*. 2017; 2(4): 11–7.

15. Thomas M.J. The role of free radicals and antioxidants: how we know they are working? / M.J. Thomas. – DOI 10.1080/10408399509527683 // *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.* – 1995. – Vol. 35. – P. 21–39. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7748477>

16. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets / S. Wang, P. Binder, Q. Fang [et al.]. – DOI 10.1111/bph.13888 // *Br J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175 (8). – P. 1293–1304. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28548229>

17. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз : монография / Ю.И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.

18. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia / S. Dayal, G.L. Baumbach, E. Arning [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0175732 // *plos One.* – 2017. – Vol. 12. – P. E0175732. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28414812>

19. Homocystamides promote free-radical and oxidative damage to proteins / M. Sibrian-Vazquez, J.O. Escobedo, S. Lim [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0909737107 // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2010. – Vol.107. – P. 551–554. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080717>

20. Homocysteine Induces Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress / Z. Zhang, C. Wei, Y. Zhou [et al.]. – DOI

10.1155/2017/5736506 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–13. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630659>

21. Astaxanthin inhibits homocysteine induced endothelial cell dysfunction via the regulation of the reactive oxygen species dependent VEGF VEGFR2 FAK signaling pathway / W. Xian Jung, T. Da Chen, W. Feng-Wen [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2019.10162 // Molecular Medicine REPORTS. – 2019. – Vol. 19. – P. 4753–4760. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31059085>

22. Gortz P. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity / P. Gortz, A. Hoinkes. – DOI 10.1016/j.jns.2003.11.009 // J Neuro Sci. – 2004. – Vol. 218, No 1-2. – P. 109–114. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14759642>

23. Paraoxonase 1 Q192R genotype and activity affect homocysteine thiolactone levels in humans / J. Perla-Kaján, K. Borowczyk, R. Głowacki [et al.]. – DOI 10.1096/fj.201800346R // FASEB J. – 2018. – Vol. 32. – P. 6019–6024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782204>

24. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure / H. Jakubowski. – DOI 10.1152/physrev.00003.2018 // Function and Human Disease. – 2019. – Vol. 99, Issue 1. – P. 555–604. – URL: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00003.2018>

25. Брюшкова Е.А. Влияние гомоцистеина на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами крыс : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Брюшкова Е.А.; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. – Москва, 2012. – 120 с.

26. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction / R. Esse, M. Barroso, I.T. Almeida [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20040867 // State-of-the-art International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – P. E867. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30781581>

27. Beltowsk J. Protein homocysteinilation: a new mechanism of atherogenesis? // Postery Hig Med Dosw. – 2005. – Vol. 59. – P. 392–404. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1610624>

28. Jakubowski H. Protective mechanisms against protein damage in hyperhomocysteinemia: systemic and renal detoxification

of homocysteine-thiolactone / H. Jakubowski. – DOI 10.15761/BGG.1000108 // Biomed Genet Genom. – 2016. – Vol. 1. – P. 40–43. – URL: <https://www.oatext.com/Protective-mechanisms-against-protein-damage-in-hyperhomocysteinemia-Systemic-and-renal-detoxification-of-homocysteine-thiolactone.php>

29. Global histone H3 lysine 27 triple methylation levels are reduced in vessels with advanced atherosclerotic plaques / R.J. Wierda, I.M. Rietveld, M.C. Van Eggermond [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2014.10.010 // Life Sci. – 2015. – Vol. 129. – P. 3–9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445221>

30. Паршина А.А. Иммунологические аспекты патогенеза атеросклероза / А.А. Паршина, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 133–144. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2>

31. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease / H. Kumakura, K. Fujita, H. Kanai [et al.]. – DOI 10.5551/jat.25478 // J Atheroscler Thromb. – 2015. – Vol. 22. – P. 344–354. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296963>

32. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia / D.L. Sauls, E. Lockhart, M.E. Warren [et al.]. – DOI 10.1021/bi052076j // Biochem. – 2006. – Vol. 45. – P. 2480–2487. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489740>

33. Undas A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence / A. Undas, J. Brozek, A. Szczeklik. – DOI 10.1160/TH05-05-0313 // Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 94. – P. 907–915

34. Comparison of the effect of homocysteine and its thiolactone on the fibrinolytic system using human plasma and purified plasminogen / J. Kolodziejczyk, J. Malinowska, P. Nowak [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-010-0545-z // Mol Cell Biochem. – 2010. – Vol. 344. – P. 217–220. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20658177>

35. Yuyun M.F. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease / M.F. Yuyun, L.L. Ng, G.A. Ng. – DOI 10.1016/j.

mvr.2018.03.012 // *Microvasc Res.* – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596860>

36. Enhanced P-selectin expression on platelet-a marker of platelet activation, in young patients with angiographically proven coronary artery disease / R. George, A. Bhatt, J. Narayani [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-016-2756-4 // *Mol Cell Biochem.* – 2016. – Vol. 419. – P. 125–133. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406211>

37. Karolczak K. Inhibition of glutamate receptors reduces the homocysteineinduced whole blood platelet aggregation but does not affect superoxide anion generation or platelet membrane fluidization / K. Karolczak, A. Pieniazek, C. Watala. – DOI10.1080/09537104.2016.1204438 // *Platelets.* – 2017. – Vol. 28. – P. 90–98. – URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27560773>

38. Role of Ca²⁺ stores in metabotropic L-glutamate receptor-mediated supralinear Ca²⁺ signaling in rat hippocampal neurons / M.G. Rae, D.J. Martin, G.L. Collingridge [et al.] // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20, No 23. – P. 8628–8636. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11102467>

39. Абушик П.А. Механизмы нейротоксичности, вызванной активацией рецепторов глутамата в центральных и периферических нейронах крысы : специальность 03.03.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Абушик Полина Александровна – Санкт-Петербург, 2014. – 113 с

40. Human Heart Glutamate Receptors – Implications for Toxicology, Food Safety, and Drug Discovery / S. Gill, J. Veinot, M. Kavanagh [et al.]. – DOI 10.1080/01926230701230361// *Toxicol. Pathol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 411–417. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455090>

41. Костянян И.А. Взаимодействие L глутаминовой кислоты с Т лимфоцитами человека / И.А. Костянян, Е.В. Наволоцкая, Р.И. Нуриева // *Биоорганическая химия.* – 1997. – Т. 23. – С. 805–808.

42. Болдырев А.А. NMDA-рецепторы в клетках иммунной системы / А.А. Болдырев, Е.А. Брюшкова, Е.А. Владыченская // *Биохимия.* – 2012. – Т. 77, No2. – С. 160–168.

43. Poddar R. Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death / R. Poddar, S. Paul. – DOI 10.1111/j.1471-4159.2009.06207.x // *J. Neurochem.* – 2009. – Т. 110, Vol. 3. – P. 1095–1106.

44. Владыченская Е.А. Влияние гомоцистеина и гомоцистиновой кислоты на глутаматные рецепторы лимфоцитов крысы / Е.А. Владыченская, О.В. Тюлина, А.А. Болдырев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, No 7. – С. 55–58.

45. Зайнуллина Л.Ф. Регуляция NMDA-рецепторами функций Т-лимфоцитов человека : специальность 03.01.04 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Зайнуллина Лиана Фанзилевна – Уфа, 2013. – 22 с.

46. Влияние гомоцистеина на свойства нейтрофилов, активированных *in vivo* / Е.А. Брюшкова, Е.А. Владыченская, М.С. Степанова [и др.] // Биохимия. – 2011. – No 76 (4). – С. 573–580.

47. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под редакцией Н.Н. Петрищева. – Санкт-Петербург : ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.

48. Дремина Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – No 10/2. – С. 210–214.

49. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health / A. Kumar, H.A. Palfrey, R. Pathak [et al.]. – DOI 10.1186/s12986-017-0233-z // Nutr. Metab. – 2017. – Vol. 14. – P. 78. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299040>

50. Hyperhomocysteinemia and DNA hypomethylation, reduced the monoamines synthesis in depression: a case control study / R. Kumari, A. Agrawal, G.P.I. Singh [et al.]. – DOI 10.15761/JSIN.1000108 // J Syst Integr Neurosci. – 2015. – Vol. 1. – P. 36– 40. – URL: <https://www.oatext.com>

51. Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference series) / J. Loscalzo, D.E. Handy. – DOI 10.1086/675979 // Pulm Circ. – 2014. –Vol. 4 (2) – P. 169–174. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25006435>

52. Increased plasma S-adenosylhomocysteine-accelerated atherosclerosis is associated with epigenetic regulation of endoplasmic reticulum stress in apoe.-/- mice / Y. Xiao, W. Huang, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.303817 // Arterioscler Thromb V asc Biol.

– 2015. – V ol. 35(1). – P. 60–70. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359864>

53. Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки // Цитология. – 2007. – Т. 49, No 5. – С. 385–394.

54. А.А. Евстратова, Е.В. Миронова, Е.А. Дворецкова [и др.] /Апоптоз и рецепторная специфичность его механизмов при нейротоксическом действии глутамата // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – No 94. – С. 380–393.

55. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз : монография / Ю.И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.

56. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets / S. Wang, P. Binder, Q. Fang [et al.]. – DOI 10.1111/bph.13888 // Br J Pharmacol. – 2018. – Vol. 175 (8). – P. 1293–1304. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28548229>

57. Белушкина Н.Н. Заболевания, связанные с нарушением регуляции программируемой клеточной гибели / Н.Н. Белушкина, Т.Н. Хомякова, Ю.Н. Хомяков // Молекулярная медицина. – 2012. – No 2. – С. 3–10.

58. Control of Bcl-2 expression by reactive oxygen species / D.A. Hildeman, Th. Mitchell, B. Aronow [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1936213100 // PNAS. – 2003. – Vol. 100 (25). – P. 15035–15040. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657380>

59. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity / I.I. Kruman, C. Culmsee, S.L. Chan [et al.]. // J Neurosci. – 2000. – V ol. 20 (18). – P. 6920–6926. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995836>

60. Homocysteine Induces Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress / Z. Zhang, C. Wei, Y. Zhou [et al.]. – DOI 10.1155/2017/5736506 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–13. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630659>

61. Kim W.K. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture / W.K. Kim, Y.S. Pae. – DOI: 10.1016/0304-3940(96)13011-1

// Neurosci. – 1996. – Lett. 216. – P.117–120. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201664>

62. Миронова Е.В. Механизмы токсического действия глутамата в нейронах коры головного мозга : специальность 03.00.13 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Миронова Елена Викторовна – Санкт-Петербург, 2007. – 26 с.

63. Cappuccilli M., Bergamini C., Giacomelli F.A. et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1234.

64. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. Et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020; 10(3):393.

65. Jiang H., Li C., Wei B. Et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(3): 523–6.

66. Кузнецова И.В., Коновалов В. А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции // *Гинекология*. 2014. №4. С 17-23

67. Шалджян А. Л., Варданян Г. С., Саарян А. В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов // *Ожирение и метаболизм*. 2016. №3. С 9-14

68. Dolin C.D., Deierlein A.L., Evans M.I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(3):161–165. DOI: 10.1159/000491786

69. Морозов А. М., Минакова Ю. Е., Протченко И. Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. № 6. С. 167–172. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16575.

70. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса – проблемы и перспективы в Российской Федерации // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019. №3 (25). С 120-128

71. Салимова З. Д., Додхоева М. Ф. Обмен фолатов у беременных женщин // *Вестник Авиценны*. 2022. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obmen-folatov-u-beremennyh-zhenschin> (дата обращения: 05.02.2023). С 502-513

72. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. Всемирная организация здравоохранения. 2017;29-30.

73. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации Мин-здрава России. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2

74. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253 -21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 22 июля 2021 г.

75. Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? // Доктор.Ру. 2020. №8. С 55-60

76. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Johnson M. Et al. Maternal B12, Folate and Homocysteine Concentrations and Offspring Cortisol and Cardiovascular Responses to Stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 3. 2020; 105(7): e2591–9.

77. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.

78. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. *Российские биомедицинские исследования.* 2021; 6(2): 15–9.

79. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med.* 2020; 19(2): 113–8.

80. Витамин В6. – Текст : электронный // <https://elm.su/articles> : [сайт]. – URL: https://elm.su/articles/vit/B6_vit.html (дата обращения: 16.02.2023).

81. Солвей, Д. Г. Наглядная медицинская биохимия / Д. Г. Солвей. – 3-е издание. – 2015 : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 159 с.

82. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Джиджихия Л.К., Керимкулова Н.В. Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов // *Гинекология.* 2017. №3. С 30-39

83. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Педиатр.* 2012; 3(2): 3–19.

84. Dong H., Pi F., Ding Z. Et al. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Plos One*. 2015; 10(9): e0137533.

85. Kaya B., Ates E., Paydas S. Et al. Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D3, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. *Transplant Proc*. 2019; 51(7): 2324–9.

86. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Стресс раннего периода жизни как фактор риска развития переедания у детей. *Children`s Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1.

87. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021 Dec 20;13(12):4562. Doi: 10.3390/nu13124562. PMID: 34960114; PMCID: PMC8703276.

88. Undas A, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Młynarski W, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Szaśiadek M, Trelński J, Urański T, Windyga J, Zdziarska J, Zawilska K. Determination and interpretation of MTHFR gene mutations in gynecology and internal medicine. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Oct 30;129(10):728-732. Doi: 10.20452/pamw.15039. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31670725.

89. Shulpekova, Y.; Nechaev, V.; Kardasheva, S.; Sedova, A.; Kurbatova, A.; Bueverova, E.; Kopylov, A.; Malsagova, K.; Dlamini, J.C.; Ivashkin, V. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules* 2021, 26, 3731.

90. Ferrari, A.; Torrezan, G.T.; Carraro, D.M.; Aguiar Junior, S. Association of folate and vitamins involved in the 1-carbon cycle with polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and global DNA methylation in patients with colorectal cancer. *Nutrients* 2019, 11, 1368.

91. Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):333–52. Doi: 10.1002/jimd.12041. Et al.

92. Huemer M. When to measure plasma homocysteine and how to place it in context: The homocystinurias. *J Mother Child*. 2020 Oct

2;24(2):39-46. Doi: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2016.000007. PMID: 33179601; PMCID: PMC8518101.

93. Erbe RW, Salis RJ. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, methionine synthase, and nitrous oxide – a cautionary tale. *N Engl J Med.* 2003;349(1):5–6. Doi: 10.1056/nejmp030093.

94. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med.* 2003;349(1):45–50. Doi: 10.1056/nejmoa021867.

95. Undas A, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Młynarski W, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Szaśiadek M, Treliński J, Urański T, Windyga J, Zdziarska J, Zawilska K. Determination and interpretation of MTHFR gene mutations in gynecology and internal medicine. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Oct 30;129(10):728-732. Doi: 10.20452/pamw.15039. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31670725.

96. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients.* 2021 Dec 20;13(12):4562. Doi: 10.3390/nu13124562. PMID: 34960114; PMCID: PMC8703276.

97. Wang Y, Liu Y, Ji W, Qin H, Wu H, Xu D, Tukebai T, Wang Z. Analysis of MTR and MTRR Polymorphisms for Neural Tube Defects Risk Association. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(35):e1367. Doi: 10.1097/MD.0000000000001367. PMID: 26334892; PMCID: PMC4616500.

98. Su J, Li Z. Analysis of MTR and MTRR Gene Polymorphisms in Chinese Patients With Ventricular Septal Defect. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Nov/Dec;26(10):769-774. Doi: 10.1097/PAI.0000000000000512. PMID: 29293099; PMCID: PMC6250295.

99. Al Farra HY. Methionine synthase polymorphisms (MTR 2756 A>G and MTR 2758 C>G) frequencies and distribution in the Jordanian population and their correlation with neural tube defects in the population of the northern part of Jordan. *Indian J Hum Genet.* 2010 Sep;16(3):138-43. Doi: 10.4103/0971-6866.73405. PMID: 21206701; PMCID: PMC3009424.

100. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and

regulation. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):673–85. Doi: 10.1002/jimd.12009.

101. Hou, Z.; Stapels, S.E.; Haska, C.L.; Matherly, L.H. Localization of a substrate binding domain of the human reduced folate carrier to transmembrane domain 11 by radioaffinity labeling and cysteine-substituted accessibility methods. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 36206–36213.

102. Desmoulin, S.K.; Hou, Z.; Gangjee, A.; Matherly, L.H. The human proton-coupled folate transporter: Biology and therapeutic applications to cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2012, 13, 1355–1373.

103. Wang, X.; Shen, F.; Freisheim, J.H.; Gentry, L.E.; Ratnam, M. Differential stereospecificities and affinities of folate receptor isoforms for folate compounds and antifolates. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 1898–1901.

104. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):686–705. Doi: 10.1002/jimd.12012. [pubmed] [crossref] [Google Scholar] [Ref list]

105. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(1):33. Doi: 10.1002/ajmg.c.30288.

106. Acıpayam C, Güneş H, Güngör O, İpek S, Sarışık N, Demir NŞ. Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(5):751–6. Doi: 10.1111/jpc.14733.

107. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(5):818–30. Doi: 10.1002/jimd.12099. Et al. [pubmed] [crossref] [Google Scholar] [Ref list]

108. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):686–705. Doi: 10.1002/jimd.12012.

109. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149–60. Doi: 10.1056/nejmcp1113996. [pubmed] [crossref] [Google Scholar] [Ref list]

110. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblc, cbld, cble, cblf, cblg, cblj and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(1):21–48. Doi: 10.1007/s10545-016-9991-4. Et al.

111. Bublil EM, Majtan T. Classical homocystinuria: from cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies. *Biochimie.* 2020;173:48–56. Doi: 10.1016/j.biochi.2019.12.007. [pubmed] [crossref] [Google Scholar]

112. Keller R, Chrastina P, Pavlíková M, Gouveia S, Ribes A, Kölker S. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(1):128–39. Doi: 10.1002/jimd.12034. Et al.; individual contributors of the European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD), Barić I, Ben-Omran T, Blasco-Alonso J, Bueno Delgado MA, Carducci C, Cassanello M, et al.

113. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, Crushell E, Henderson MJ, Hochuli M, Huemer M, Janssen MC, Maillot F, Mayne PD, mcNulty J, Morrison TM, Ogier H, O’Sullivan S, Pavlíková M, de Almeida IT, Terry A, Yap S, Blom HJ, Chapman KA. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):49-74. Doi: 10.1007/s10545-016-9979-0. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27778219; PMCID: PMC5203861.

114. Rohner I, et al. Coagulation factors and markers of activation of coagulation in homocystinuria (HOCY): a study in two siblings. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994;5:873–878. Doi: 10.1097/00001721-199412000-00002.

115. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител. *Цитология.* 2018; 60(2): 71–80.

116. Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med.* 2019; 51(2):1–13.

117. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // Бюл. Физ. И пат. Дых.. 2018. №70. С. 113-120

118. Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютина Н.Н., Ховаева Я.Б., Ненашева О.Ю., Элькин Г.И., Соснин Д.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии // Анализ риска здоровью. 2020. №4. С. 137-146

119. Сабирова А.В., Волошников Д.К., Долинина А.Ф., Горностаева А.Б., Чулкова А.В. Гомоцистеинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста // Педиатрический вестник Южного Урала. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gomotsisteinemiya-marker-multifaktorialnyh-zabolevaniy-detskogo-vozrasta> (дата обращения: 01.02.2023). С 57-67

120. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса – проблемы и перспективы в Российской Федерации // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. №3 (25). С 120-128

121. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция // Клиническая геронтология. 2007. №4. С 32-40

122. Шмелева В.М., Капустин С.И., Блинов М.Н., Полякова А.П., Салтыкова Н.Б., Папаян Л.П. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбозомболических осложнений // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. №1 (39). С 106-117

123. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов// Медицинская генетика, Научные обзоры 2015 том 14, №11. – С. 3-8.

124. Кленкова Н.А., Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Шмелева В.М., Блинов М.Н., Папаян Л.П. Генетические предикторы гипергомоцистеинемии у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей // Клиническая геронтология. 2009. №12. С54-58

125. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) // Наука и здравоохранение. 2016. №4. С129-144

126. Mangoni A. A., Jackson S. H. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 7, № 112. P. 556–565. Doi: 10.1016/s0002-9343(02)01021-5.

127. Г. И. Нечаева, И. В. Друк, А. С. Лялюкова, О. Ю. Кореннова Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет // *Лечащий врач* 2017 №9

128. Салимова З.Д., Додхоева М.Ф. Обмен фолатов у беременных женщин // *Вестник Авиценны.* 2022. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obmen-folatov-u-beremennyh-zhenschin> (дата обращения: 05.02.2023). С 502-513

129. Шмелева В. М., Рыбакова Л. П. Состояние окислительной и антиокислительной систем у больных с атеросклерозом при наличии и отсутствии гипергомоцистеинемии // *Казанский мед.ж..* 2008. №3. С 281-285

130. Фетисова И. Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека // *Вестник ивгма.* 2006. №1-2. С 77-82

131. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированная мегалобластная анемия // *Лечебное дело.* 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannaya-megaloblastnaya-anemiya> (дата обращения: 03.05.2023). DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12110

132. Богданов А. Н., Мазуров В. И. Мегалобластные анемии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/megaloblastnye-anemii> (дата обращения: 03.05.2023).

133. Шалджян А.Л., Вартамян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И.. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. // *Ожирение и метаболизм.* –2016. – Т.13. – № .3 – С.9-14. Doi: 10.14341/ОМЕТ201639-14

134. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А., Зоркин Е.К. Коррекция фолатных нарушений в преконцепционной подготовке в РФ // *ТМБВ.* 2019. №2. 90-96

135. Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Ядреева О.В., Протопопова Н.Н. Мегалобластные анемии у детей // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.* 2018. №3 (12). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>

megaloblastnye-anemii-u-detey (дата обращения: 03.05.2023). DOI 10.25587/SVFU.2018.3(13).18850

136. Клинические рекомендации – Витамин В12 дефицитная анемия –2021-2022-2023 (09.09.2021) – Утверждены Минздрава РФ

137. Яценко А.К., Ларионова Д.Б., Артюкова О.А., Плотникова И.Н. Проявление в12-дефицитного состояния в полости рта // ТМЖ. 2020. №2 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proyavlenie-v12-defitsitnogo-sostoyaniya-v-polosti-rta> (дата обращения: 03.05.2023). DOI: 10.34215/1609-1175-2020-2-90-91

138. Клинические рекомендации – Фолиеводефицитная анемия – 2021-2022-2023 (08.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ

139. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И., Смирнова О.А., Гуржий А.А., Кобилянская В.А. Гипергомоцистеинемия – независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в Северо-Западном регионе России // Ж. Акуш. И жен. Болезн.. 2011. №3. С 169-175

140. Азизова Р.Б., Охунова Д.Г. Эффективность метилкобаламина в метаболической терапии диабетической полинейропатии // Междунар. Неврол. Журн.; МНЖ. 2018. №4 (98). С 59-63

141. Егорова Е. С. Основные принципы лечения анемии и тромбофилического состояния у беременных и родильниц // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №3. С65-70

142. Suh JR, Herbig AK, Stover PJ. New perspectives on folate catabolism. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:255-82. Doi: 10.1146/annurev.nutr.21.1.255. PMID: 11375437.

143. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д. Анемии в пожилом и старческом возрасте // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 19–26. Doi: 10.17816/mechnikov201810219-26ииии

144. Салимова З.Д., Додхоева М.Ф. Обмен фолатов у беременных женщин // Вестник Авиценны. 2022. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obmen-folatov-u-beremennyh-zhenschin> (дата обращения: 20.05.2023). Doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513

145. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и ее последствия 2014 №10

146. Путинцева А.В., Ших Е.В. Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022; (5): 80–85. DOI 10.46393/27132129_2022_5_80

147. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // *Бюл. Физ. И пат. Дых.*. 2018. №70. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/folatnyu-tsikl-patogeneticheskie-mehanizmy-oslozhneniy-beremennosti-literaturnyy-obzor> (дата обращения: 20.05.2023). DOI:10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840

148. Вайнер А.С., Жечев Д.А., Кечин А.А., Кудрявцева Е.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л. Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития // *мид*. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-folatov-i-vrozhdennye-anomalii-razvitiya> (дата обращения: 20.05.2023). С 3-10

149. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И., Смирнова О.А., Гуржий А.А., Кобилянская В.А. Гипергомоцистеинемия – независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в Северо-Западном регионе России // *Ж. Акуш. И жен. Болезн.*. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipergomotsisteinemiya-nezavisimyy-i-znachimyy-faktor-riska-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti-v-severo-zapadnom-regione-rossii> (дата обращения: 20.05.2023). С 169-175

150. Ефремова ОА. Изучение роли межлокусных взаимодействий генов фолатного цикла и матриксных металлопротеиназ в формировании задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):36-55. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-3

151. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Овчинников В. В., Игнатьев С.В., Ярыгин Д.Н., Парамонов И.В. Ассоциация полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR с нарушениями репродуктивной функции у женщин // *Вятский медицинский вестник*. 2017. №2 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfizma-genov-f2-f5-f7-f13-fgb-itga2-itgb3-pai-1-mthfr-mtr-mtrr-s-narusheniyami-reproduktivnoy-funktsii-u-zhenschin> (дата обращения: 20.05.2023). С24-29

152. Третьякова Т.Б., Демченко Н.С. Ассоциация полиморфных маркеров генов метаболизма фолатов с ранними потерями беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 42-52. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.042-052

153. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Пелогоина Е.И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // *Соврем. Технол. Мед.*. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-polimorfizmov-assotsiirovannyh-s-narusheniem-folatnogo-tsikla-i-riskom-razvitiya-trombofilii-v-genezе-retrohorialnoy> (дата обращения: 20.05.2023). С84-89

154. Furness DLF, Fenech MF, Khong YT, et al. One-carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(3):276.e1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.020>

155. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(5):1231.e1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.024>

156. Вайнер А.С., Жечев Д.А., Ширшова А.Н., Кудрявцева Е.А., Кечин А.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа // *мид*. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-folatnogo-obmena-i-vrozhdennye-poroki-razvitiya-effekt-materinskogo-genotipa> (дата обращения: 20.05.2023).

157. Фетисова И.Н., Мальшккина А.И., Панова И.А., Бойко Е.Л., Семененко С.С., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю. Прегравидарная подготовка глазами генетика // *Вестник ивгма*. 2020. №3-4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka-glazami-genetika> (дата обращения: 20.05.2023). С 91-95

158. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 33–36.

159. Calle ML, Urrea V, Malats N, et al. Mbmldr: an R package for exploring gene-gene interactions associated with binary or quantitative traits. *Bioinformatics*. 2010;26(17):2198-9. DOI:<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq352>

160. Фадеева Н.И., Белинина А.А., Ремнева О.В., Игитова М.Б. Носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов в семьях при осложнениях беременности тяжелой преэклампсией // *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2017. №3 (43).

161. Романов А.Ю., Долгушина Н.В. Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты // *МС*. 2021. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/folievaya-kislota-pregravidarnaya-podgotovka-i-beremennost-sovremennye-aspekty> (дата обращения: 20.05.2023). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-50-53

162. Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминовых комплексов. *Доктор.Ру*. 2020; 19(6): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35

163. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(6): 30–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38

164. Иванов С.В., Кенис В.М., Щедрина А.Ю., Онуфрийчук О.Н., Ходоровская А.М., Осипов И.Б., Сарычев С.А. Spina bifida: мультидисциплинарная проблема (обзор литературы) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 11, № 2. С. 201–213. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic958>

165. Сергеева Е.В., Ни А., Шуматова Т.А., Быкова О.Г., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):281–287. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287>

166. Murugapoopathy V., Gupta I.R. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol*.2020;15(5):723–731. <https://doi.org/10.2215/CJN.12581019>

167. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):517-33. Doi: 10.1093/ajcn/87.3.517. PMID: 18326588.

168. Блохина Е.Б. Роль полиморфизма ферментов цикла фолиевой кислоты (MTHFR, ts) в развитии острого лимфобластного лейкоза // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2004. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizma-fermentov-tsikla-folievoy-kisloty-mthfr-ts-v-razviti-ostrogo-limfoblastnogo-leykoza> (дата обращения: 20.05.2023). С 67-71

169. Gigic B, van Roekel E, Holowatyj AN, Brezina S, Geijsen AJMR, Ulvik A, Ose J, Koole JL, Damerell V, Kiblawi R, Gumpenberger T, Lin T, Kvalheim G, Koelsch T, Kok DE, van Duijnhoven FJ, Bours MJ, Baierl A, Li CI, Grady W, Vickers K, Habermann N, Schneider M, Kampman E, Ueland PM, Ulrich A, Weijenberg M, Gsur A, Ulrich C; FOCUS Consortium. Cohort profile: Biomarkers related to folate-dependent one-carbon metabolism in colorectal cancer recurrence and survival – the FOCUS Consortium. *BMJ Open*. 2022 Dec 22;12(12):e062930. Doi: 10.1136/bmjopen-2022-062930. PMID: 36549742; PMCID: PMC9772678.

170. Wang Y, Du M, Vallis J, Shariati M, Parfrey PS, McLaughlin JR, Wang PP, Zhu Y. The Roles of MTRR and MTHFR Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer Survival. *Nutrients*. 2022 Nov 1;14(21):4594. Doi: 10.3390/nu14214594. PMID: 36364857; PMCID: PMC9658674.

171. Zhou D, Mei Q, Luo H, Tang B, Yu P. The polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase, and the risk of colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2012;8(6):819-30. Doi: 10.7150/ijbs.4462. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22719222; PMCID: PMC3372886

172. Баканова М.Л., Минаева В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н. Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.

173. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В., Шилова Ю.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(4): 203–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208>

174. Scaranti M, Cojocaru E, Banerjee S, Banerji U. Exploiting the folate receptor α in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):349-

359. Doi: 10.1038/s41571-020-0339-5. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152484.

175. Yazaki S, Kojima Y, Yoshida H, Takamizawa S, Kitadai R, Nishikawa T, Shimoi T, Sudo K, Saito A, Okuma HS, Tanioka M, Noguchi E, Uno M, Ishikawa M, Kato T, Fujiwara Y, Ohe Y, Yonemori K. High expression of folate receptor alpha is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2022 Nov;33(6):e82. Doi: 10.3802/jgo.2022.33.e82. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36245230; PMCID: PMC9634091.)

176. Nunez MI, Behrens C, Woods DM, Lin H, Suraokar M, Kadara H, Hofstetter W, Kalhor N, Lee JJ, Franklin W, Stewart DJ, Wistuba II. High expression of folate receptor alpha in lung cancer correlates with adenocarcinoma histology and EGFR [corrected] mutation. *J Thorac Oncol.* 2012 May;7(5):833-40. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31824de09c. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2012 Jun;7(6):1065. PMID: 22729036; PMCID: PMC3383601.

177. Воробьева О.В. Окислительный стресс – целевая мишень для профилактики и лечения sporадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертонией // *Нервные болезни.* 2020. №2. С 80-84

178. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах // *Российские медицинские исследования.* 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protsessah> (дата обращения: 14.05.2023 с 44-59

179. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25 (3). – С. 3708.

180. Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н., Айдагулова С.В., Воевода М.И. Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии // *Бюллетень сибирской медицины.* 2022. №1. С 6-13

181. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021 Dec 20;13(12):4562. Doi: 10.3390/nu13124562. PMID: 34960114; PMCID: PMC8703276

182. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией (медицинская технология) / В. М. Шмелева, Л. П. Папаян, Н. Б. Салтыкова [и др.]. – Санкт-Петербург: Типография «СПб МАПО», 2008. – 34 с.

183. Цыганенко ОВ, Волкова ЛИ, Алашеев АМ. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29

184. Крючкова Нина Михайловна, Чернова Анна Александровна, Никулина Светлана Юрьевна, Максимов Владимир Николаевич, Гуряжева Анна Александровна Прогностическая роль полиморфизмов генов МТХФР, ФГБ, Ф2 И Ф5 в развитии тромбоэмболии легочной артерии // *Кардиосоматика*. 2022. №1. С 12-16

185. Тарасевич А.Ф., Кобзарь И.Г., Строкова Е.В. Информационное сопровождение как способ повышения приверженности к модификации образа жизни // *Вестник восстановительной медицины*. 2021. №3. С 67-76

186. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // *квтип*. 2018. №5. С 11-16

187. Фефелова Е. В., Измestьев С. В., Терешков П. П., Цыбиков Н. Н., Дутова А. А., Бямбаагийн Ариунсана, Бородулина И. И. К патогенезу формирования гомотеинем дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. №5 С 184-188

188. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему // *РКЖ*. 2006. №5. С 149-157

189. Абдуганиева А.Э., Ливерко И.В. Патогенетические основы формирования тромбофилических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *ОИИ*. 2021. №3. С 134-140

190. Абдувахопова Н.Р. Нарушения в системе гемостаза при гипергомоцистеинемии // Экономика и социум. 2022. №1-1 (92). С 266-269

191. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S. et al. Alcohol increases homocystein and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers randomized, crossover intervention study // QJM. – 2008. – Vol. 101, No. 11. – P. 881–887.

192. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Ещѐва Л.А., Дементьева Л.А., Якимовских А.В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // СМЖ. 2014. №4. С 52-55

193. Chapter 23 – Alcohol Metabolism and Epigenetic Methylation and Acetylation / R. B. Marisol, BS, Chiao-Ling Lo, phd, Sherry [и др.]. – Текст: непосредственный // Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition. – 2016. – № . – С. Pages 287-303.

194. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Реджапова Н.А. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний// The scientific heritage 2020; 50: 29-35

195. Olthof M.R., Hollman P.C., Zock P.L., Katan M.B. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – V.73. – P. 532-538.

196. Пазиненко К.А., Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Пазиненко О.А., Пантелеев К.Э., Иванов Г.В., Кормилина Н.В. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии // Биомедицина. 2021. №2. С46-57

197. WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/

198. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Александрова Л. М., Анциферова А. А., Аронов Д. М., Ахмеджанов Н. М., Баланова Ю. А., Балахонова Т. В., Бернс С. А., Бочкарев М. В., Бочкарева Е. В., Бубнова М. Г., Будневский А. В., Гамбарян М. Г., Горбунов В. М., Горный Б. Э., Горшков А. Ю., Гуманова Н. Г., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю., Егоров В. А., Елиашевич С. О., Ершова А. И., Иванова Е. С., Имаева А. Э., Ипатов

П. В., Каприн А. Д., Карамнова Н. С., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Копылова О. В., Коростовцева Л. С., Котова М. Б., Куликова М. С., Лавренова Е.А., Лищенко О. В., Лопатина М. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Маев И. В., Мамедов М. Н., Маркелова С. В., Марцевич С. Ю., Метельская В. А., Мешков А. Н., Милушкина О. Ю., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., Небиеридзе Д. В., Орлов Д. О., Поддубская Е. А., Попович М. В., Поповкина О. Е., Потиевская В. И., Прозорова Г. Г., Раковская Ю. С., Ротарь О. П., Рыбаков И. А., Свиричев Ю. В., Скрипникова И. А., Скоблина Н. А., Смирнова М. И., Старинский В. В., Толпыгина С. Н., Усова Е. В., Хайлова Ж. В., Шальнова С. А., Шепель Р. Н., Шишкова В. Н., Явелов И. С. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в российской федерации. Национальное руководство 2022 // квтип. 2022. №4.

199. The State Report “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020”. (In Russ.) Госдоклад “О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году”. https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf.

200. Rosstat. EMIS. For citizens who lead a healthy lifestyle. (In Russ.) Росстат. ЕМИС. Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни. <https://www.fedstat.ru/indicator/59457>.

201. Андрианова М. Ю., Ройтман Е. В., Исаева А. М., Колесникова И. М., Нуреев М. В. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии // Архив внутренней медицины. 2014. №4. С 32-38

202. Антонова К.В., Танащян М.М. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Роль кобаламина // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2022. №4 (41). С 60-69

203. Шмелева, В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза : специальность 14.01.21 «гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шмелева Вероника Михайловна; ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. Акад. И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Санкт-Петербург, 2010. – 44 с.

204. Huo Y., Li J., Qin X., Huang Y., Wang X. Et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China // The Journal of the American Medical Association. – 2015. – Vol. 313 (13). – P. 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274

205. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Юрьев Н.А., Неманова С.Б. К вопросу диагностики эндотелиальной дисфункции в условиях транспиротного рейса в Арктике // Экология человека. 2018. №1. С 53-59

206. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // МС. 2015. №9. С 92-99

207. Дикке Г.Б., Лебедева М.Г. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов фортифицированных левомефолатом кальция // Доктор.Ру. 2017. №9 (138). С 64-68

208. Никитин И.А., Муталлибобзода Ш., Велина Д.А., Балашова М.С., Орлова О.Ю., Пономарева Е.И. Разработка технологий диетического шоколада // ТППП АПК. 2022. №3. С 151-158

209. Дмитриев М.Э., Попович Л.Д., Зимиха А.Ю., Светличная С.В. Оценка потенциальной социально-экономической выгоды широкого внедрения поливитаминовых препаратов с целью снижения частоты неблагоприятных исходов беременности в России // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2022. №3 (37). С 96-106

210. Пеганова М.А., Коваленко В.М., Полукарова Е.А., Зиборова С.С., Узун В.И. Роль тромбофилии и ее генетических маркеров в развитии инсульта у лиц молодого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. №3. С 87-91

211. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микроинкапсулированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):18-27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.

212. Зайцева О.Е. Возможности терапевтического лекарственного мониторинга при назначении фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки // Качественная клиническая практика. 2016. №3.

213. Коган И.Ю., Максимова Ю.В., Мингалеева Н.В., Серова О.Ф., Спиридонова Н.В., Тетруашвили Н.К., Ярмолинская М.И. Обзор предложений к новой версии клинических рекомендаций «Нормальная беременность» в контексте данных доказательной медицины // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 4. С. 38–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-4-38-52>

214. Пристром А.М. Роль фолатов в сердечно – сосудистой профилактике: современное состояние проблемы // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020. №1.

215. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Кадысева Э.Р., Исмаилова М.А., Звегинцева А.А. Витаминотерапия и витаминпрофилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Sciences of Europe. 2020. №58-2 (58): 15.08.

216. Ших Евгения Валерьевна, Махова А. А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего Метафолин // Трудный пациент. 2013. №8-9. С 26-31

Учебное издание

Воронцова Александра Сергеевна
Воробьева Надежда Александровна
Малышкина Наталья Андреевна
Белова Наталья Игоревна

**Механизмы регуляции
гомоцистеина и фолатного обмена
в норме и патологии**

Учебное пособие

Издано в авторской редакции

Компьютерная верстка *Г.Е. Волковой*

Подписано в печать 26.09.2023.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 7,9. Уч.-изд. л. 6,2.
Тираж 100 экз. Заказ № 2598

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@yandex.ru