Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

РЕФЕРАТ

На тему: «Гипергомоцистеинемии»

Выполнил:

Врач-ординатор

Тупилко. И.С.

Проверила:

Анисимова Е.Н.

Красноярск, 2022г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. История изучения гомоцистеина 3

2. Метаболизм гомоцистеина 3-4

3. Причины гипергомоцистеинемии 5

4. Биологические эффекты гомоцистеина 6-8

5.Заключение 8

6.Список литературы 9

**История изучения гомоцистеина**

Гомоцистеину начали придавать клиническое значе­ние лишь с 1962 г., когда димер этой аминокислоты, го­моцистин, в значительном количестве был обнаружен в моче умственно отсталых детей. Вскоре установили, что причиной повышения концентрации гомоцистина был недостаток фермента цистатионин-β-синтетаза, который ответственен за метаболизм гомоцистеина. По мере появления новых высокочувствительных методов исследования стало возможным определение гомоци­стеина в крови у здоровых людей, а также у пациентов с различными заболеваниями. Одна из первых групп пациентов, в которой был обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови, состояла из больных с хронической почечной недостаточностью.

В последующем в многочисленных работах, посвя­щенных проблеме гипергомоцистеинемии, было по­казано, что она является фактором риска для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромбоза артерий среднего и мелкого калибра, а также приводит к гломерулярной дисфункции и гломерулярному склеро­зу. Однако механизм, приводящий к таким последствиям гипергомоцистеинемии, до сих пор остается недостаточно изученным.

**Метаболизм гомоцистеина**

Гомоцистеин представляет собой производное незаменимой аминокислоты метионина, являющейся у людей и животных единственным метаболическим предшественником гомоцистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин участвует во всех реакциях, где метильная группа используется для син­теза биологически активных веществ (нуклеиновые кислоты, адреналин, креатинин и др.). Фактически пря­мым донором СН3-группы для этого процесса является активная форма метионина – S-аденозилметионин, который после потери метильной группы превращается в S-аденозилгомоцистеин.

Из S-аденозилгомоцистеина в результате последующего гидролиза образуется гомо­цистеин.

Гомоцистеин является цитотоксичной аминокисло­той и его низкое содержание в клетках обеспечивается:

а) путем реметилирования до метионина,

б) путем транс­сульфирования до цистеина.

Реметилирование гомоцистеина до метионина осу­ществляется двумя путями:

В первом из них в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ), активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фер­мент метионин-синтетаза, а в качестве кофермента при этом выступает витамин В12. Во втором случае в качестве донора метильной группы используется бетаин, и ре­акцию превращения гомоцистеина в метионин катали­зирует фермент бетаин-гомоцистеин-метил-трансфе­раза.

Реметилирование по первому, фолат-зависимому, пути происходит во всех тканях организма человека, в то время как ферменты бетаин-зависимой реакции сосредоточены почти исключительно в печени и почках. В процессе транссульфирования фермент цистатионин-β-синтетаза катализирует превращение гомоцистеина и серина в цистатионин, который затем подвергается гидролизу с образованием цистеина и α-кетобутирата под влиянием фермента цистатионаза. При этом в качестве кофермента в обеих реакциях ис­пользуется витамин В6. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов или выделяется с мочой.

При нарушении внутриклеточного метаболизма гомоцистеина «лишний» гомоцистеин выводится из клетки во внеклеточное пространство и далее в кровь. Это приводит к возникновению гипергомоцистеине­мии и, следовательно, токсическому воздействию на клетки эндотелия.

В норме примерно 80% общего гомоцистеина плазмы связано с белком, прежде всего с альбумином, в то время как остальные 20% существуют в свободной форме. Свободный гомоцистеин представлен окисленной (гомоцистин, гомоцистеин-цистеин) и восстановленной формой (гомоцистеин).

В норме уровень гомоцистеина в плазме крови у взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3–5 мкмоль/л, и он несколько выше у мужчин, чем у женщин. О гипергомоцистеинемии говорят в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л (для взрослых). Концентрация гомоцистеина в плазме в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умерен­ной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [49].

Концентрация гомоцистеина в крови у детей незна­чительно отличается от таковой у взрослых. Согласно возрастному критерию выделяют 3 группы:

1. Дети от 5 до 9 лет, у которых содержание гомоцистеина крови в среднем 6,21 мкмоль/л (диапазон от 5,14 до 7,50 мкмоль/л),
2. Дети от 10 до 14 лет, имеющие среднюю концентрацию гомоцистеина 7,09 мкмоль/л (диапазон от 5,69 до 8,84 мкмоль/л),
3. Третья возрастная группа – дети от 15 до 19 лет, в которой средняя концентра­ция данной аминокислоты составляет 8,84 мкмоль/л (диапазон 6,36–12,29 мкмоль/л). Установлено, что зна­чительных различий в концентрации гомоцистеина у детей разного пола до 15 лет не отмечается, но после достижения пубертатного периода она несколько выше у мальчиков по сравнению с девочками [36].

С мочой в норме выделяется от 3 до 9,5 мкмоль гомоцистеина в сутки (в среднем 6 мкмоль/сут), что составляет лишь 0,3% отфильтрованного гомоцистеина. Остальная его часть, поступившая в почки, реабсор­бируется и метаболизируется в клетках канальцев в основном по пути транссульфирования с образованием цистатионина .

**Причины гипергомоцистеинемии**

Известно, что повышению гомоцистеина в крови способствуют многочисленные факторы. Гипергомо­цистеинемия может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена данной аминокислоты. Самый частый генетиче­ский дефект – мутация гена цистатионин-β-синтетаза. Дефект или отсутствие фермента ведут к нарушению превращения гомоцистеина в цистеин, что и является причиной гипергомоцистеинемии..

В последнее время в литературе значительное вни­мание уделяется мутациям гена, кодирующего фермент 5-метилентетрагидрофолат-редуктаза (5-МТГФР). Ген локализован на коротком плече 1-й хромосомы (1р 36.2). Фермент 5-МТГФР участвует в реметилировании гомоцистеина и состоит из четырех цепей, связанных между собой нековалентной связью. Для закрепления участков тетрамера между собой необходим витамин B2. В случае его дефицита фермент распадается на два димера. В каждом димере имеется каталитическая и ре­гулирующая область. В 1995 г. была идентифицирована мутация на участке гена 677. Она заключается в заме­щении цитидина (С) на тимидин (Т) в данной области (C677T), что вызывает замену валина на аланин во время синтеза фермента и приводит к формированию термо­лабильных форм 5-МТГФР. Таким образом, активность этого фермента будет снижена до 45%, что повлечет за собой нарастание концентрации гомоцистеина в плазме. У лиц с нормальной почечной функцией, име­ющих гомозиготную мутацию гена 5-МТГФР на участке 677 (Т/Т-генотип), происходит более значительное нарастание концентрации гомоцистеина (до 25%) по сравнению с субъектами с другими генотипами. Но у больных с почечной недостаточностью генотип Т/Т вызывает 40% увеличение гомоцистеина крови. О вто­ром типе мутации гена 5-МТГФР стало известно в 1998 г. На участке гена 1298 происходит замена аденозина на цитидин, вследствие чего в регулирующей области фер­мента аланин будет заменен на глутаминовую кислоту. При наличии данной мутации активность фермента 5-МТГФР снизится на 68%. Однако, если мутация на участке 1298 возникла при уже существующей мутации на участке 677, активность 5-МТГФР снизится от 45 до 41%.

Кроме перечисленных генетически обусловленных дефектов ферментов, причиной гипергомоцистеине­мии может быть дефицит фолиевой кислоты, витами­нов B12 и B6, поступающих с пищей. Вредные привычки: курение, чрезмерное употребление алкоголя и кофе – также могут стать причиной повышения гомоцистеина в крови как за счет уменьшения содержания витаминов группы В, так и за счет снижения активности печеноч­ных ферментов, участвующих в процессах обмена го­моцистеина. Некоторые лекарственные препараты, например метотрексат, метформин, карбамазепин, могут привести к гипергомоцистеинемии предположи­тельно из-за их антагонизма с фолиевой кислотой . Установлено, что такие заболевания, как гипотиреоз, системная красная волчанка, лейкоз, раковые опухоли, также являются причиной гипергомоцистеинемии . При этом значимую роль играет дефицит витаминов группы В, снижение ферментной активности, а также неспособность опухолевых клеток метаболизировать гомоцистеин.

**Биологические эффекты гомоцистеина**

Как уже было сказано выше, гомоцистеин является фактором риска для развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений. Такой эффект гомоцистеина проявляет­ся через его непосредственное воздействие на стенку сосудов и косвенно, путем вовлечения оксидантного механизма. Гомоцистеин в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобожда­ются свободные радикалы в виде супероксида кисло­рода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий. Кроме того, под влиянием гомоцистеина липопротеиды низкой плотности окисляются с обра­зованием мелких плотных частиц, склонных к агрега­ции. Эти микрочастицы поглощаются макрофагами с образованием пенистых клеток, которые с током крови попадают в различные ткани организма, в том числе и в тубулоинтерстициальную ткань почек. Пенистые клетки являются новым дополнительным источником реактивных радикалов кислорода, что приводит к еще большему повреждению эндотелия сосудистой стенки, способствует отложению в ней холестерина и липидов, пропитыванию белками, нарушению проницаемости, тромбогенезу.

Эндотелий представляет собой не просто механиче­ский барьер между сосудистой стенкой и циркулирую­щей кровью – это ткань, продуцирующая вазоактивные вещества, медиаторы и их ингибиторы. С помощью этих биологически активных веществ эндотелий играет ведущую роль в контроле над сосудистым тонусом. Одним из таких веществ является оксид азота. Он продуцируется эндотелием непрерывно и обладает несколькими защитными свойствами, включая вазо­дилатацию, торможение пролиферации гладкомы­шечных клеток, снижение агрегации тромбоцитов и других клеток крови. Кроме того, в нормальных условиях оксид азота обладает способностью вступать в реакцию с гомоцистеином и таким образом «ней­трализует» его. Результатом такого взаимодействия является образование S-нитрогомоцистеина – допол­нительного мощного сосудорасширяющего средства и ингибитора агрегации тромбоцитов. Однако эти защитные свойства оксида азота не могут реализоваться в условиях гипергомоцистеинемии, поскольку в повы­шенных концентрациях гомоцистеин оказывает не­благоприятное влияние на его активность и синтез. Вызываемое гомоцистеином освобождение радикалов кислорода, собственное окисление и перекисное окис­ление липидов впоследствии приводят к уменьшению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота. Таким образом, в условиях гипергомоцистеинемии происходит снижение синтеза важнейшего фактора вазодилатации и защиты эндотелия.

Однако нельзя забывать о наличии в организме других, не менее важных вазоактивных веществ, со­отношение между которыми нарушается вследствие вызванного гомоцистеином оксидантного стресса и дисфункции эндотелия. Простациклин и тромбок­сан А2 относятся к числу таких соединений. Оба они синтезируются из арахидоновой кислоты под действи­ем циклооксигеназы, но обладают разными свойствами.

Тромбоксан А2 вызывает агрегацию тромбоцитов, спо­собствуя тем самым тромбообразованию, и, кроме того, оказывает самое мощное сосудосуживающее действие из всех простагландинов. Простациклин PGI2 синте­зируется преимущественно эндотелием сосудов. Он в противоположность тромбоксану расслабляет гладкие мышечные волокна сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствуя фибринолизу. Несколько исследований, посвященных определению эффектов гомоцистеина, показали, что данная аминокислота в концентрации выше 10 ммоль/л значительно снижает синтез простациклина и повышает образование тром­боксана А2 (ТкА2) эндотелиальными клетками. Таким образом, при гипергомоцистеинемии увеличивается соотношение ТкА2/PGI2, что отражается на тонусе со­судов и усиливает тромбогенез.

Помимо синтезируемых эндотелием факторов вазодилатации и вазоконстрикции, существуют так называемые вещества-метаболиты, обладающие той же функцией. Одним из этих веществ является аденозин (продукт распада цАМФ). При поступлении в межкле­точное пространство он вызывает снижение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров, увеличивая тем самым число функционирующих капилляров и, как следствие, органного кровотока. Однако способ­ность гомоцистеина снижать активность фермента S-аденозин-гидралаза приводит к уменьшению концен­трации аденозина и усугубляет дисфункцию эндотелия.

Многими исследователями показано, что одним из эффектов гомоцистеина в повышенной концентрации является значительное повышение плотности сосуди­стой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Опытным путем на кроликах установ­лено, что плотность культуры гладкомышечных клеток увеличивалась на целых 43% после добавления к ней гомоцистеина. Подобный эффект объясняется спо­собностью этой аминокислоты стимулировать синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, причем накопление коллагена в кле­точном слое происходит параллельно с нарастанием концентрации гомоцистеина. Последующие иссле­дования продемонстрировали, что именно свободная тиоловая группа гомоцистеина играет главную роль в этом процессе. Таким образом, в результате нако­пления коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки происходит ее деформация, утолщение и повышение ригидности.

В некоторых работах доказана способность гомоци­стеина активировать эластазу с последующей деграда­цией эластина и разрыхлением эндотелия, что значи­тельно облегчает депонирование кальция, холестерина, липидов – основных компонентов, деформирующих сосудистую стенку.

Установлено также, что гомоцистеин снижает продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1). Эндотелин-1 – это белок, состоящий из 21 аминокислоты, синтезируе­мый сосудистым эндотелием. Путем связывания со специфическими трансмембранными рецепторами гладкомышечных клеток ЭТ-1 стимулирует их проли­ферацию, а также производит мощное вазоконстрик­торное действие. Эти основные свойства эндотелина определяют его роль в развитии патологии сосудов. Од­нако ЭТ-1 способен вызывать и депрессорную реакцию, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами, но уже эндотелиальных клеток.

В норме эндотелиальные клетки препятствуют адгезии клеток циркулирующей крови к поверхности сосудов, а также обладают антитромботическими и фибринолитическими свойствами. Поврежде­ние эндотелия, спровоцированное гипергомоцисте­инемией, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов. В литературе имеются сведения о том, что гомоцистеин нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеи­на(а) с фибрином, что ведет к угнетению фибринолиза. Также гомоцистеин в повышенной концентрации инги­бирует функцию естественных антикоагулянтов, таких, как антитромбин III и протеин С. Кроме того, он способен изменять нормальные антитромботические свойства эндотелия, что приводит к увеличению актив­ности факторов свертывания – V, X и XII.

Из других эффектов гомоцистеина имеет значение его способность активировать нуклеарный фактор-κβ (NF-κβ), регулирующий транскрипцию многочислен­ных генов во многих тканях.

Кроме того, гомоцистеин в повышенных концентра­циях оказывает повреждающее действие на структуру и функцию митохондрий, отрицательно влияет на экспрессию митохондриальных генов.

**Заключение**

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Эти патогенетические изме­нения, по-видимому, обуславливают большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний на фоне высокого уровня гомоцистеина в плазме крови.

В ответе на вопрос о клиническом значении ГГЦ и, соответственно, выборе между ролью маркера и ролью фактора формирования повышенного сердечно-сосудистого риска все больше накапливающихся данных говорит в пользу второго варианта. Несмотря на то, что снижающие уровень ГЦ методы и средства у лиц с уже сформировавшимися ССЗ не продемонстрировали достаточно высокого уровня доказательности, возможность применения их в рамках первичной профилактики ССЗ представляются достаточно перспективной. Особого внимания, безусловно, заслуживают пациенты с СД, имеющие наиболее высокий в популяции риск ССЗ и наиболее восприимчивые к повреждающим эффектам ГГЦ. В связи с этим возможности коррекции ГГЦ должны исследоваться и далее.

**Литература**

1. *Баранова И.Е., Большакова О.О.* Клиническое значение го­моцистеинемии. Артериальная гипертензия 2004; 10 (1): 45–50.

2. *Березов Т.Т., Коровин Б.Ф.* Биологическая химия. М.: Меди­цина, 1998: 286.

3. *Дзгоева Ф.У., Кутурина И.М.* Тромбоксан А2 и простациклин у больных с ХГН и ИБС при нефротоксическом действии рентге­ноконтрастных средств. Тер. арх. 2000; 6: 42–45.

4. *Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г., Салбиев К.Д., Фи­латов А.А.* Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии. Тер. арх. 2005; 6: 35–39.

5. *Добронравов В.А., Голубев Р.В.* Гипергомоцистеинемия – фак­тор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции. Нефрология 2004; 8 (2): 44–49.

6. *Ежов М.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н.* Липопротеид(а) – не­зависимый фактор риска атеросклероза. Тер. архив 2001; 9: 76–82.

7. *Киселева А.Ф., Зовуляк В.И.* Нефросклероз. К.: Здоровье, 1984: 7.

8. *Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю.* и соавт. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Тер. архив 2000; 6: 9–14.

9. *Томилина Н.А., Багдасарян А.Р.* Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибиция внутрипочечной РААС как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях почек и почечного трансплантата. Нефрология и диализ 2004; 6 (3): 226–234.

10. *Arnadottir М., Hultberg B., Nilsson-Ehle P.* The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56 (1): 41–46.

11. *Bennett-Richards K., Kattenhorn M., Donald A., Oakley G., Varghese Z., Rees L.* Total Homocysteine Levels and Improve Endothelial Function in Children With Chronic Renal Failure? Circulation 2002; 105: 1810.

12. *Bertoni E., Marcucci R., Zanazzi M.* Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. J Nephrol 2001; 14: 36–42.

13. *Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L.* et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. Kidney Int 1996; 49: 147–152.

14. *Bostom A.G., Culleton B.F.* Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 891–900.