



## Научные обзоры / Scientific reviews

© АБДУТАНИЕВА Э. А.

УДК: 616.14-002 -085

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

### Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний

Э. А. Абдуганиева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент 100086, Республика Узбекистан

**Резюме.** Предрасположенность к тромбозам является актуальной проблемой современной медицины и нуждается в разработке достоверных маркеров, обеспечивающих раннее определение тромбофилических состояний. Основной целью обзора является определение роли гомоцистеина, как значимого независимого патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний и его роль в ранней диагностике тромбофилии на основании данных полученных в исследованиях последних лет. Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Cochrane Library. Было найдено 170 источников последних 10 лет, из которых для последующего анализа было отобрано – 70. В обзоре рассматриваются новые данные о роли и механизмах воздействия гипергомоцистеинемии на сосудистую стенку, факторы коагуляции как основа запуска каскада коагуляционных процессов. В статье приведены данные последних лет о роли гомоцистеина в глубокой дисфункции эндотелия, путем повышения тканевого фактора, индуцированием апоптоза, цитотоксичности и провоспалительного эффекта. На основании приведенных аргументов авторами получены результаты, указывающие на агрессивную роль гомоцистеина во всех направлениях формирования тромба: повреждение и сужение стенки сосуда, активация коагуляционных факторов и ингибирование антикоагуляции, а также фибринолиза. Результаты позволяют сделать вывод о значимости гомоцистеина как независимого фактора тромбофилических состояний и необходимости разработки мер ранней диагностики, профилактики гипергомоцистеинемии в свете снижения бремени тромбозов.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, тромбофилия, дисфункция эндотелия, интима сосудов, тромбоз.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Абдуганиева Э.А. Роль гомоцистеина как патогенетического фактора в развитии тромбофилических состояний. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):8-16. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

### The role of homocysteine as a pathogenetic factor in development of thrombophilic conditions

E. A. Abduganieva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Tashkent 100086, Republic of Uzbekistan

**Abstract.** Susceptibility to thrombosis is a relevant problem of modern medicine and requires development of reliable markers that provide for early detection of thrombophilic conditions. The main purpose of the review is to determine the role of homocysteine as a significant independent factor in development of thrombophilic conditions and its role in the early diagnosis of thrombophilia based on data obtained in recent studies. To achieve this goal, a systematic literature search was performed in the PubMed, RSCI, MEDLINE and Cochrane Library online resources. A total of 278 sources published within the last 5 years were found, of which 74 were selected for further analysis. The review considers new data on the role and mechanisms of the effect of hyperhomocysteinaemia on the vascular wall, coagulation factors as the basis for triggering the cascade of coagulation processes. The article presents recent data on the role of homocysteine in deep endothelial dysfunction, induction of the tissue factor, apoptosis induction and the proinflammatory effect. Based on the above arguments, we have obtained results indicating the aggressive role of homocysteine in all aspects of thrombus formation: damage and narrowing of the vessel wall, activation of coagulation factors and inhibition of anticoagulation as well as fibrinolysis. The results suggest the importance of homocysteine as an independent predictor of thrombophilic conditions and the need to develop measures for early diagnosis and prevention of hyperhomocysteinaemia for the reduction of thrombosis burden.

**Key words:** homocysteine, thrombophilia, endothelial dysfunction, vascular intima, thrombosis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Abduganieva EA. The role of homocysteine as a pathogenetic factor in development of thrombophilic conditions. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):8-16 . DOI: 10.20333/25000136-2023-2-8-16

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) активно привлекала внимание ученых в шестидесятих годах прошлого столетия, когда высокие концентрации гомоцистина, являющимся димером гомоцистеина (ГЦ), обнаружили в моче детей с задержкой умственного развития [1]. Начиная с 90-х годов и по сегодняшний день споры вокруг ГГЦ как одного из ведущих предикторов атеросклероза не утихают. В последние годы широкое внимание ученых привлекло воздействие ГЦ на формирование тромбофилических состояний, даже при отсутствии классических факторов риска тромбоза. Целью статьи явилось определение роли гомоцистеина, как значимого независимого фактора в развитии тромбофилических состояний и его предикторная роль в ранней диагностике тромбофилии на основании данных полученных в исследованиях последних лет.

ГЦ – является серосодержащей аминокислотой, образующейся только в клетках организма животных, как промежуточный продукт процесса синтеза цистеина из метионина [2, 3]. Физиологическая роль ГЦ заключается в поддержании на постоянном уровне содержания метионина, являющегося структурным компонентом глутатиона и источником сульфидов [4, 5]. ГЦ присутствующий в плазме находится в 3 состояниях: свободный ГЦ в количестве 1-2 %, окисленный ГЦ 20 % и 80 % ГЦ связанный с белками [6, 7].

Реметилирование ГЦ в печени осуществляется под действием фермента гомоцистеин-метилтрансферазы. В почках под воздействием цистатион-бета-синтетазы (коферментом фермента является витамин В6) из ГЦ через ряд промежуточных стадий образуется цистеин, который экскретируется с мочой (рис. 1). После синтеза ГЦ либо удаляется из клеток синтеза в печень и другие клетки, либо подвергается

ферментативным преобразованиям. ГЦ плазмы находится в состоянии следования из мест синтеза к местам метаболизма.

В обмене ГЦ огромная роль принадлежит витамину В12 и нутриентам. Фолиевая кислота и витамин В12 участвуют в реакции реметилирования ГЦ (рис. 2), катализируемым ферментами метилентетрагидрофолатредуктазой (МТГФР) и метионин синтетазой, в то время как витамин В6 играет роль кофактора для цистатион-синтетазы. В реакции реметилирования ГЦ донором метильной группы служит N5N10 – метилтетрагидрофолат, который образуется из тетрагидрофолата, источником которого является фолиевая кислота поступающие с пищей, при недостаточности которых развивается ГГЦ [8, 9].

ГГЦ – это состояние при котором концентрация ГЦ в плазме крови превышает 15 мкмоль/л [10, 11]. Множество работ последних лет указывают, что спектр неблагоприятного воздействия ГГЦ на органы и системы еще более широкий [5, 12-16], а также неблагоприятно влияет на течение ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, усиливает неблагоприятные эффекты от курения и гиперхолестеринемии [11]. Особое внимание в исследованиях последних лет придается процессу усиления воспаления при ГГЦ [17, 18]. В нескольких новых исследованиях, была открыта роль ГГЦ в нарушении контроля качества за белками в клетке, то есть дисбаланс совокупности молекулярных механизмов, обеспечивающих элиминацию дефектных белков в клетке. Как результат наблюдается снижение уровня шаперонов и нарушение процессов аутофагии в клетке. Кроме того, установлено, что ГГЦ также приводит к цитотоксичности, агрегации белков и апоптозу [13, 14].

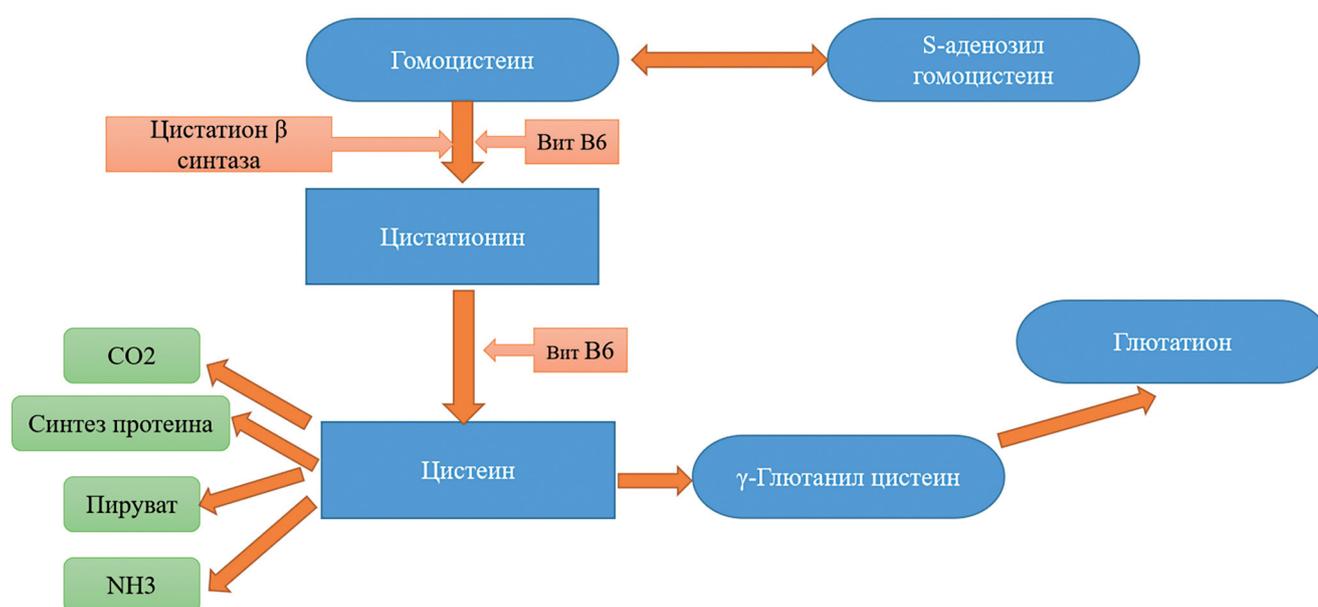


Рисунок 1. Транссульфирование гомоцистеина.  
Figure 1. Transsulfonation of homocysteine.

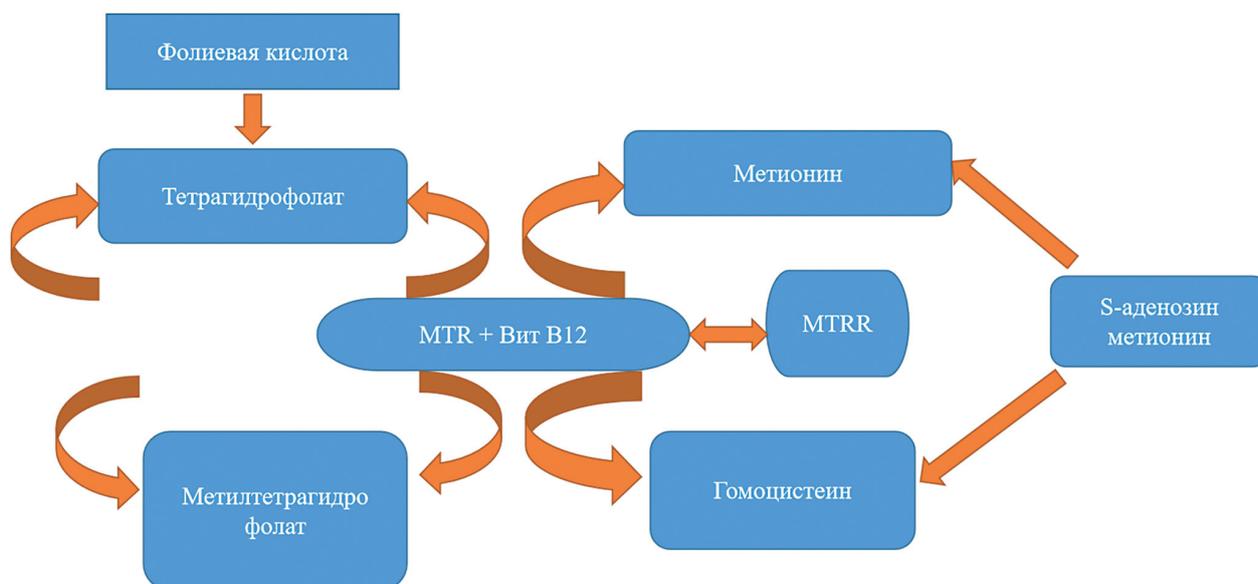


Рисунок 2. Реметилирование гомоцистеина.  
Figure 2. Remethylation of homocysteine.

Учитывая новые данные о мультитоксическом действии ГГЦ и при частом наличии коморбидных состояний уровень ГЦ 10-15 мкмоль/л может признаваться за умеренную ГГЦ [19, 20].

Так как метаболизм ГЦ осуществляется как в почках так и в печени, то методики определения ГЦ производятся как в плазме крови так и в моче. Понятие «общий гомоцистеин плазмы крови» представляет сумму концентраций восстановленной и окисленной формы аминотиола [4]. Основную роль в токсических эффектах ГГЦ играют окисленные формы ГЦ [21].

Определение ГЦ осуществляется при помощи нескольких методик: методом жидкостной хроматографии, являющейся высокоточной методикой но мало используемой из-за высокочувствительности; иммунохимические методы, основанные на реакции ГЦ с антителами, но требующие длительного периода для получения результатов и метод ферментативной циклической реакции, являющийся оптимальным по скорости определения и затратности и широко используемым на сегодняшний день [20].

**Причины развития ГГЦ.** Множество факторов могут быть причиной ГГЦ: недостаточность фолиевой кислоты, витамина В12 и В6 [22, 23], также возраст, мужской пол, курение, потребление кофе, высокое кровяное давление, неблагоприятный липидный профиль, высокий креатинин, неправильное питание [24, 25]. При изменении активности ферментов участвующих в превращении ГЦ в цистеин, также возникает повышение внутриклеточной концентрации ГЦ [24, 26]. Возможно повышение уровня ГЦ при заболеваниях почек, связанное с нарушением его выведения [12]. С другой стороны физическая активность, умеренное потребление алкоголя, хороший статус фолиевой кислоты и витамина В12 обеспечивают более низкий уровень ГЦ [12, 24].

ГГЦ может развиваться вследствие наличия полиморфизмов и мутаций в генах наследственных тромбофилий [27, 28], основные из которых приведены в таблице 2.

**Патологические эффекты ГГЦ.** ГГЦ является триггером таких заболеваний как атеросклероз, застойная

Таблица 1

**Причины развития гипергомоцистеинемии**

Table 1

**Causes of hyperhomocysteinaemia**

Причины временной ГГЦ	ГГЦ на фоне заболеваний
Нерациональность пищевого поведения (переизбыток белка, злоупотребление кофеинсодержащими напитками)	Прием лекарственных препаратов (метотрексат, карбамазепин, фенитоин и т. д.)
Изменение образа питания (веганство, фрукторианство и т. д.)	Гипотиреоз (недостаточность функции щитовидной железы)
Гиподинамия (малоподвижный образ жизни)	Сахарный диабет
Длительная никотиновая зависимость (табакокурение), алкоголизм	Псориаз (неинфекционный дерматоз)
Недостаток витаминов группы В	Дисфункция почек

Генетические дефекты как причина ГЦ\*

Table 2

*Genetic defects as a cause of hyperhomocysteinaemia\**

	Дефект в гене	Механизм развития и клинические эффекты ГЦ
1	CBS – кодирует синтез ферментов цистатионин-β-синтетазы	Развивается гомоцистеинурия, уровень ГЦ увеличивается десятикратно. В результате развивается задержка умственного развития и др. патологические изменения в организме ребенка.
2	MTHFR – кодирует ферменты фолатного цикла, переводящие фолиевую кислоту в 5-метилтетрагидрофолат	Нарушается функция 5-метилтетрагидрофолатредуктазы, вследствие чего развивается дисбаланс распределения фолатов в эритроцитах. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.
3	MTR – кодирует фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансфераза и метионинсинтетаза	Нарушается функция 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы – фермента, отвечающего за синтез метионина из гомоцистеина. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.
4	MTRR – кодирует фермент, катализирующий ряд реакций, связанных с переносом метильной группы. Также, MTRR способствует активации гена MTR посредством восстановительного переметилирования	Нарушается обратное превращение гомоцистеина в метионин. Увеличивается концентрация ГЦ и возрастает предрасположенность к тромбозам.

\* [29]

сердечная недостаточность, возрастная дегенерация желтого пятна, болезнь Альцгеймера и потеря слуха [21, 24]. Повышенный уровень ГЦ имел сильные прямые корреляционные связи с высоким риском ишемической болезни сердца у пациентов с хронической почечной дисфункцией [30], а также фиксировался при псориазе, диабете, онкологических заболеваниях [31]. Установлено что, нарушение метаболизма ГЦ, приводящее к повышению его концентрации в плазме крови, связано с перепроизводством свободных радикалов, индуцированным окислительным стрессом, митохондриальными нарушениями, системным воспалением [32]. ГЦ является ярким примером биоактивного соединения высокая концентрация которого в организме могут провоцировать не только свободнорадикальные процессы, но и, подавлять антиоксидантную систему [16, 33].

Нарушение метаболизма ГЦ может привести к окислительно-восстановительному дисбалансу [34], что приводит к повышенному окислению белков, нуклеиновых кислот и углеводов и липопероксидации, которые, как известно, приводят к развитию реакций цитотоксичности [5]. Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21-й страны мира, классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15 % у женщин и 40 % у мужчин. Вследствие этого, интенсивно продолжается поиск других причин атеротромбоза. К так называемой группе «новых» факторов риска и относится увеличение уровня ГЦ в крови [14, 15]. На сегодняшний день определение ГЦ входит в национальные рекомендации по профилактике тромбофилии у беременных,

но относительно диагностики данных состояний у лиц с соматической патологией, рекомендации по определению ГЦ только начинают внедряться.

Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что ГЦ является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [5, 14, 15]. Исследования последних лет указывают на его роль в развитии тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода при риске тромбозов [14, 35, 36].

*Механизмы повреждения сосудистой стенки при ГЦ.* Процессы лежащие в основе повреждающего воздействия ГЦ на эндотелиоциты стенки сосудов [12, 37], как механизма запуска каскада коагуляции многогранны. Например, продуктами метаболизма ГЦ являются гомоцистин, смесь дисульфидов и тиолактона ГЦ, которые приводят к оголению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток эндотелия. Тиолактон ГЦ присоединяясь к липопротеидам низкой плотности, поглощается макрофагами, которые затем объединяются в пенные клетки служащие зарождающейся атеросклеротической бляшки [12, 26, 31]. Еще один путь повреждения сосудистой стенки индуцирование ГЦ воспалительных реакций путем увеличения провоспалительных цитокинов и подавления противовоспалительных цитокинов, что приводит к ГЦ – индуцированному клеточному апоптозу [38] и усиленной пролиферации гладкомышечных клеток.

Следующим существенным механизмом в развитии тромбофилии может быть спазмогенное действие за счет блокирования сосудорасширяющего эффекта оксида азота (NO). Дефицит синтеза эндотелиального NO развивается вследствие уменьшения экспрессии синтазы азота за счет действия продуктов

перекисного окисления липидов, инициируемого ГЦ. Повреждающее действие ГЦ на стенку сосудов реализуется за счет прямого повреждающего действия на сосуды продуктов ауто-окисления, усиления перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, а также угнетения синтеза ДНК в эндотелиоцитах. Кроме того, ГЦ способен запускать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет продукции циклина А [8, 36]. Все данные процессы сужают просвет сосудов, снижает гибкость стенки и способствуют запуску каскадов коагуляции [36]. Неблагоприятное воздействие ГЦ на гладкомышечные клетки вызывают изменения субклинической артериальной структуры. Механизмы действия ГЦ при этих эффектах включают повышенную пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, окислительное повреждение, ухудшение эластичности стенок артерий, эндотелиальную дисфункцию и увеличение синтеза коллагена [36, 37].

*Тромбофилия как результат ГЦ.* Как известно, весома доля сердечно-сосудистой смертности обусловлена развитием инфаркта миокарда, как результата тромбофилических состояний [39, 40]. Актуальным вопросом на сегодняшний день является поиск ассоциаций между повышенными уровнями ГЦ и тромбофилическими состояниями, а также смертностью по их причине [3]. Согласно J. Levy (2021), при исследовании 165 пациентов с тромбоэмболическими и гиперкоагуляционными проявлениями – 84 % имели уровень ГЦ в сыворотке более 30 мкмоль/л, 27 % уровень ГЦ выше 50 мкмоль/л и у 3 % уровень ГЦ составил более 100 мкмоль/л [41], что возможно свидетельствует о связи между наличием ГЦ и тромбофилическими состояниями. Наблюдение за 587 респондентами в течение в среднем 4,6 лет, показало, что смертность среди лиц с уровнем ГЦ  $\geq 15.0$  мкмоль/л составила 24,7 % в сравнении с 3,8 % среди лиц, с уровнем ГЦ  $< 9.0$  мкмоль/литр [8].

Согласно данным Фремингемского исследования, доказана роль ГЦ в патогенезе атеротромбоза, что позволило создать основу «гомоцистеиновой теории атеросклероза» [14, 21]. Данная теория также получила подтверждение в исследованиях British United Provident Study, Physicians Health Study, British Regional Heart Study, Trombo Study [42]. Как известно, атеросклероз это наиболее распространенный патологический процесс, приводящий к развитию сердечно-сосудистых катастроф, преимущественно тромбофилического генеза [43], следовательно, исследование роли ГЦ как предиктора тромбозов у пациентов с высокими тромбофилическими рисками создаст новые пути в профилактике тромбозов.

Согласно результатам исследований, повышение ГЦ на 5 мкмоль/л, в совокупности с увеличением уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л дает рост

тромботического риска на 30 % [10, 31]. К сожалению, шкала риска Фрамингема, известная как важный инструмент для прогнозирования ИБС у больных с известными факторами риска, такими как дислипидемия, гипертония, сахарный диабет и курение, недооценивает риск ИБС у пациентов с ГЦ [10, 11]. Согласно полученным данным, у пациентов со стенокардией напряжения повышение ГЦ чаще регистрируется в группе пациентов с замедлением коронарного кровотока, с более повышенным риском развития тромбозов, что также может свидетельствовать о предикторной роли ГЦ в развитии тромбофилических состояний [10, 44, 45]. Ряд исследований подтверждает роль ГЦ как предиктора ишемических инсультов, повышенные концентрации ГЦ в плазме крови независимо связаны с риском развития первого ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией. Концентрации ГЦ в плазме  $\geq 5$  мкмоль/л достоверно повышали риск первого ишемического инсульта [46-48].

До сих пор споры вокруг использования ГЦ в качестве маркера атеросклероза не утихают. При наличии исследований подтверждающих роль ГЦ в развитии тромбофилий и их осложнений [51], имеются также исследования отрицающие данный факт [49]. Исследования направленные на отрицание роли ГЦ, подтверждают его роль в развитии тромбофилий, только при наличии врожденных изменений в генах тромбофилий предрасполагающих к ГЦ [45, 50].

Механизмы воздействия ГЦ на развитие тромбофилических состояний можно объяснить несколькими механизмами. Последние данные указывают, что эндотелиальные клетки чувствительны даже к умеренным концентрациям ГЦ, способного изменять свойство эндотелия сосудов с антикоагулянтного на прокоагулянтное [17, 21]. Окисленный димер ГЦ – гомоцистин, способен активировать XII фактор, и следовательно усиливается внедрение в сосудистую стенку серо-содержащих субстанций, приводящих к возникновению протромботических состояний [8]. Также ГЦ вызывает активацию V фактора и тромбоксана A<sub>2</sub>, способствующих усилению коагуляционных процессов. При этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов – протеина С, ингибитора тканевого фактора, снижается гликозаминогликан зависимая активация антитромбина III и подавляется активность тромбомодулина [8, 21, 41]. Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебранда. Эти атерогенные и тромбофилические эффекты в совокупности определяют хроническую эндотелиальную дисфункцию при ГЦ [21, 51].

В последних исследованиях указывается, что в плазме крови при повышении концентрации ГЦ повышается концентрация тканевого фактора. Повышение ключевого фактора внешнего пути коагуляции связано со способностью ГЦ в четыре раза увеличивать количество мРНК тканевого фактора [15, 36]. Низкая концентрация фактора VI в плазме у больных с тяжелой ГЦ, также указывает на увеличении вероятности гиперкоагуляционных состояний, в дополнение ГЦ приводит к повышению в крови мочевой кислоты, что вызывает снижение биодоступности NO и усиливает эндотелиальную дисфункцию [52].

Под действием ГЦ также повышается активность фактора V и протромбина. Активация этих белков связана с воздействием ГЦ на протеин C. ГЦ значительно снижает активацию протеина C, путем конкурентного ингибирования тромбомодулин-тромбинового взаимодействия, необходимого для активации тромбином протеина C. ГЦ также, способен вмешиваться в процессы регуляции фибринолиза. Он снижает количество клеточных участков связанных с тканевым активатором плазминогена. Уменьшение активности тканевого плазминогена происходит в результате конкурирующего взаимодействия ГЦ и тканевого активатора плазминогена с одними и теми же рецепторами посредством кофактора аннексина II, что ведет к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности [8]. Также ГЦ активирует клеточный гемостаз, путем усиления тромбогенеза за счет воздействия на тромбоциты (увеличение адгезии и агрегации, активации синтеза тромбосана В) [8, 53]. Вышеуказанное свидетельствует о множественных звеньях воздействия ГЦ на каскад коагуляции и изменение его в сторону тромбофилии.

*Коррекция ГЦ и эффективность терапии.* Как упоминалось, ГЦ признан независимым предиктором атеросклероза [54], так как принимает участие на всех стадиях патоморфоза атеротромбоза, начиная с поражения сосудистой стенки и заканчивая выраженным атеросклерозом с пристеночным тромбообразованием [55]. Известно, что снижение ГЦ достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [56]. На сегодняшний день проводятся исследования направленные на разработку способов уменьшения патологических эффектов ГЦ при ГЦ [57, 58]. Лечение данного состояния фолиевой кислотой и витаминами группы В представляется эффективным в профилактике развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов [20, 41]. Данные метаанализа 12 клинических исследований показали снижение уровня ГЦ на 25 %, может быть достигнуто при назначении 0,5–5,7 мг/сутки фолиевой кислоты; дополнительное снижение на 7 % достигается при

дополнительном назначении витамина B12 (0.02-1 мг/день) [24]. Сочетание нескольких витаминов, включающих фолиевую кислоту (0,65 мг/день), витамин B6 (10 мг/день), и витамин B4 (0.4 мг/день) эффективно снижает уровень ГЦ у больных легкой и промежуточной гомоцистеинемией [41, 59, 60].

При коррекции низкого уровня витамина B12 и фолиевой кислоты у 165 пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе и ГЦ как единственным фактором тромботического риска, удалось достичь отсутствия рецидива тромбофилических состояний в течении последующих 4 лет. Авторы полагают что коррекция наиболее эффективна у лиц с промежуточной (30-100 мкмоль/л) и тяжелой ( $\geq 100$  мкмоль/л) ГЦ [59].

Методы коррекции ГЦ в целях профилактики развития ГЦ-ассоциированных тромбофилических состояний остается нерешенным вопросом [24], но однозначно то, что ГЦ может расцениваться одним из основных составляющих тромбофилических состояний. Исходя из полученных данных, определение ГЦ следует назначать всем пациентам с ранним развитием тромбофилических состояний. При уровне ГЦ выше 15 мкмоль/л пациенту должны быть проведены ряд исследований (витаминно-нутритивный статус, статус курения, исследования генетических маркеров ключевых ферментов обмена ГЦ и т. д.), устанавливающих этиопатогенез развития ГЦ и назначена соответствующая терапия.

### Заключение

Таким образом ГЦ, может развиваться на фоне фенотипических факторов (пол, возраст, повышенный прием кофе и алкоголя, курения, различных изменений в организме, включая недостаток некоторых витаминов, таких как B6, B12, фолиевой кислоты), при наличии дефектов в генах белков участвующих в метаболизме ГЦ, а также на фоне различных заболеваний. Результаты обзора подтверждают, что ГЦ является независимым патогенетическим фактором тромбоза, что основывается на многочисленных патологических эффектах ГЦ на сосудистую стенку, установленные исследованиями последних лет, включающие действие ГЦ как провоспалительного агента (индуцирование провоспалительных и подавление противовоспалительных факторов), нарушение окислительно-восстановительного баланса в эндотелиоцитах (нарушение целостности интимы, повышение уровня окислительного стресса, митохондриальных нарушений, стимулирование клеточного апоптоза, проявления эффектов цитотоксичности), стимулирование сосудистого спазма (блокирование эффектов вазодилататоров, повышение ригидности сосудистой стенки), а также эффектах ГЦ индуцирующих некоторые факторы коагуляции, а также ингибирующие факторы антикоагуляции и фибринолиза.

Вышеизложенное позволяет определить значимую независимую патогенетическую роль ГЦ в развитии тромбофилических состояний и обозначить необходимость включения скрининга на ГЦ в рекомендации по профилактике тромбофилических состояний, а также разработки эффективных методов коррекции ГЦ как способа ранней профилактики тромбозов.

### Литература / References

1. Leng YP, Ma YS, Li XG, Chen RF, Zeng PY, Li XH, Qiu CF, Li YP, Zhang Z, Chen AF. l-Homocysteine-induced cathepsin V mediates the vascular endothelial inflammation in hyperhomocysteinaemia. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(8):1157-1172.
2. Homocysteine Ye S. In: Gellman M.D. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. 2020;(3):43-54.
3. Paganelli, F, Mottola, G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, Ruf J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the adenosinergic system the missing link? *International Journal of Molecular Science*. 2021;(22): 1690.
4. Chubarov AS. Homocysteine thiolactone: Biology and chemistry. *Encyclopedia* 2021;1: 445-459.
5. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, Djuric DM. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules*. 2022; 12(4):536. DOI: 10.3390/biom12040536
6. Пизова НВ. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. Монография. Москва:Има-Пресс. 2013: 227-229. [Pizova N.V. Thrombophilias: genetic polymorphisms and vascular disasters. Monograph. Moscow: Ima-Press. 2013: 227-229.(In Russian)]
7. Kostić S, Mićović Ž, Andrejević L, Cvetković S, Stamenković A, Stanković S, Obrenović R, Labudović-Borović M, Hrnčić D, Jakovljević V. The effects of l-cysteine and N-acetyl-l-cysteine on homocysteine metabolism and haemostatic markers, and on cardiac and aortic histology subchronically methionine-treated Wistar male rats. *Molecular Cell Biochemistry*. 2019;(451): 43-54.
8. Каражанова ЛК, Жунуспекова АС. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука и Здравоохранение*. 2016; (4): 129-144. [Karazhanova LK., Zhunuspekova AS. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2016; (4):129-144. (In Russian)]
9. Turnic TN, Arsic A, Vucic V, Petrovic S, Ristic-Medic D, Zivkovic V, Srejsovic I, Jeremic J, Radonjic T, Milosavljevic I. Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors differentially modulate plasma fatty acids in rats with diet-induced-hyperhomocysteinemia: Is ω-3 fatty acids supplementation necessary? *Frontiers in Physiology*. 2019;(10): 892.
10. Alawneh I, Saymeh A, Daraghme M, Jabri D, Yaseen L. Role of plasma homocysteine levels and other associated factors with coronary artery disease among Palestinian patients in North Palestine: a case control study. *Pan African Medical Journal*. 2022;(42):180. DOI: 10.11604/pamj.2022.42.180.34264.11
11. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: A mini review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018;(16): 559-565.
12. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, Ahmad MH, Siddeeq A, Abid M, Aadil RM. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science Nutrition*. 2020;12;8(9):4696-4707. DOI: 10.1002/fsn3.1818
13. Capatina N, Burton GJ, Yung HW. Elevated homocysteine activates unfolded protein responses and causes aberrant trophoblast differentiation and mouse blastocyst development. *Physiological Reports*. 2022;10(18): e15467. DOI: 10.14814/phy2.15467
14. Reddy VS, Trinath J, Reddy GB. Implication of homocysteine in protein quality control processes. *Biochimie*. 2019;(165):19-31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.017
15. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current Medical Chemistry*. 2019;26 (16):2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949
16. Kositsawat J, Vogrin S, French C, Gebauer M, Candow DG, Duque G, Kirk B. Relationship Between Plasma Homocysteine and Bone Density, Lean Mass, Muscle Strength and Physical Function in 1480 Middle-Aged and Older Adults: Data from NHANES. *Calcified Tissue International*.2022; 112 (1): 45-54. DOI: 10.1007/s00223-022-01037-0
17. Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejsovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.2018;(96): 991-1003.
18. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, Scharnagl H, Hoffmann MM, Winklhofer-Roob BM, März W, Herrmann M. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *European Journal of Nutrition*. 2020;(59):1399-1411.
19. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Science*. 2020; (21): 1421.
20. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Science*. 2019;8;20(1):231. DOI: 10.3390/ijms20010231
21. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance.

*Archives of Pharmacology Research.* 2018;41(4):372-383. DOI: 10.1007/s12272-018-1016-4

22. Djurovic Z, Jovanovic V, Obrenovic R, Djurovic B, Soldatovic I, Vranic A, Jakovljevic V, Djuric D, Zivkovic V. The importance of the blood levels of homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with primary malignant brain tumors. *JBUON.* 2021;(25): 2600–2607.

23. Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2019;(59): 2697–2707.

24. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2018;32(2):233-240. DOI: 10.1007/s10557-018-6790-1

25. Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Science Reports.* 2020;10(1):17401. DOI: 10.1038/s41598-020-74596-7

26. Shah AK, Dhalla NS. Effectiveness of Some Vitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Frontiers Physiology.* 2021;8(12): 729255. DOI: 10.3389/fphys.2021.729255

27. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. *Microvascular Research.* 2018;(119):7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

28. Dai Z, Mentch SJ, Gao X, Sailendra N, Nichenametla, Locasale Methionine metabolism influences genomic architecture and gene expression through H3K4me3 peak width. *Nature Communications.* 2018;(2):29769529. DOI: 258259 10.1038/s41467-018-04426-y

29. Кириченко ЕН. Ген MTRR. Генокарта. Генетическая энциклопедия. 2019. Ссылка активна на 29.06.2022. [Kirichenko EN. The MTRR gene. Genocard. Genetic Encyclopedia. 2019. Accessed June 29, 2022. (In Russian)]

30. Yang Q, Lu Y, Deng Y, Xu J, Zhang X. Homocysteine level is positively and independently associated with serum creatinine and urea nitrogen levels in old male patients with hypertension. *Scientific Reports.* 2020;10(1):18050. DOI: 10.1038/s41598-020-75073-x

31. Kujiraoka T, Kagami K, Kimura T, Ishinoda Y, Shiraishi Y, Ido Y, Endo S, Satoh Y, Adachi T. Metabolic Remodeling with Hepatosteatosis Induced Vascular Oxidative Stress in Hepatic ERK2 Deficiency Mice with High Fat Diets. *International Journal of Molecular Science.* 2022;23(15):8521. DOI: 10.3390/ijms23158521

32. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis,

and treatments tailored to the person. *EPMA Journal.* 2021;12(4):1-29. DOI:1007/s13167-021-00263-0

33. Uzelac JJ, Djukic T, Mutavdzin S, Stankovic S, Borovic ML, Rakocevic J, Milic N, Radojevic AS, Vasic M, Zigon NJ. The influence of subchronic co-application of vitamins B6 and folic acid on cardiac oxidative stress and biochemical markers in monocrotaline-induced heart failure in male wistar albino rats. *The Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2020;(98): 93–102.

34. Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseinabadi Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarisani M. Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain and Behavior.* 2020; 10(12):e01851. DOI: 10.1002/brb3.1851

35. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Farias Vidigal Nascimento R, Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276087. DOI: 10.1371/journal.pone.0276087

36. Korkmaz H, Hahn N, Jansen K, Musters R, van Bezu J, van Wieringen W, van Zuijlen P, Ulrich M, Niessen H, Krijnen P. Homocysteine-induced inverse expression of tissue factor and DPP4 in endothelial cells is related to NADPH oxidase activity. *Physiology International.* 2019; 106(1): 29-38.

37. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Science.* 2019;20(4): 867. DOI: 10.3390/ijms20040867

38. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *Journal of Central Nervous System Disease.* 2020;(12):1179573520962230. DOI: 10.1177/117957352096

39. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton A, Benjamin EJ, Benziger CP. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;(76): 2982–3021.

40. Nozaka M, Yokoyama H, Kitayama K, Nagawa D, Hamadate M, Miura N, Kawamura Y, Nakata M, Nishizaki F, Hanada K, Yokota T, Yamada M, Tomita H. Clinical Outcomes of Acute Myocardial Infarction Patients With a History of Malignant Tumor. *In Vivo.* 2020;34(6):3589-3595. DOI: 10.21873/invivo.12203

41. Levy J, Rodriguez-Guéant RM, Oussalah A, Jeannesson E, Wahl D, Ziuly S, Guéant JL. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2021; 113(5):1157-1167. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa432

42. Wannamethee SG, Jefferis BJ, Lennon L, Papacosta O, Whincup PH, Hingorani AD. Serum Conjugated Linoleic Acid and Risk of Incident Heart Failure in Older Men: The British Regional Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;(7):e006653.
43. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6):462–77. DOI: 10.4330/wjc.v6.i6.462
44. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma Homocysteine in Patients with Coronary and Carotid Artery Disease: A Case Control Study. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020;41(1):15–22. DOI: 10.2478/prilozi-2020-0019. PMID: 32573476
45. Sugijo H, Sargowo D, Widjajanto E, Romdoni R. The role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism as a risk factor for coronary artery disease: a cross-sectional study in the Sidoarjo Regional General Hospital. *Pan African Medical Journal*. 2022;(41):212. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.212.24916
46. Li N, Cai X, Zhu Q, Yao X, Lin M, Gan L, Sun L, Yue N, Ren Y, Hong J, Ma Y, Wang R, Yili J, Luo Q. Association between Plasma Homocysteine Concentrations and the First Ischemic Stroke in Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea: A 7-Year Retrospective Cohort Study from China. *Disease Markers*. 2021;28(2021):9953858. DOI: 10.1155/2021/9953858
47. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association—A Systematic Review and Meta-analysis. *The Open*. 2021;24(5(3):e420–e437. DOI: 10.1055/s-0041-1735978
48. Ahmed S, Bogiatzi C, Hackam DG, Rutledge AC, Sposato LA, Khaw A, Mandzia J, Azarpazhoo MR, Hachinski V, Spence JD. Vitamin B 12 deficiency and hyperhomocysteinemia in outpatients with stroke or transient ischaemic attack: a cohort study at an academic medical centre. *BMJ Open*. 2019;21(9(1):e026564. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026564
49. Genoud V, Lauricella AM, Kordich LC, Quintana I. Impact of homocysteine-thiolactone on plasma fibrin networks. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2014;38(4):540–5. DOI: 10.1007/s11239-014-1063-8
50. Li LL, Yang Y, Wu S, Deng XF, Li JP, Ning N, et al. Meta-analysis of association between MTHFR C677T polymorphism and risk of myocardial infarction: evidence from forty-four case-control studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(3): 5630–42.
51. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors – A review. *Cardiovascular Research*. 2018; (114): 35–52.
52. Zhao J, Chen H, Liu N, Chen J, Gu Y, Chen J, Yang K. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2017;(26): 2695–2699.
53. Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition and Metabolism (Lond)*. 2017;(14):78. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z
54. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, Han C, Li M, Wang S, Wu D.. Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of Atherosclerosis*. 2014;(236):73–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021
55. Seema B. The Clinical Application of Homocysteine. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018; 96p.
56. Anghel D, Sîrbu CA, Hoinoiu EM, Petrache OG, Pleșa CF, Negru MM, Ioniță-Radu F. Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(1):59. DOI: 10.3892/etm.2021.10981
57. Brütting C, Hildebrand P, Brandsch C, Stangl GI. Ability of dietary factors to affect homocysteine levels in mice: a review. *Nutrition and Metabolism (Lond)*. 2021;18(1):68. DOI: 10.1186/s12986-021-00594-9
58. Снежитский ВА, Снежитский ВА, Пирочкина ВМ. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Гродно: ГрГМУ. 2011: 292. [Snezhitskii V.A., Snezhitskii V.A., Pyrochkina V.M. Clinical aspects of hyperhomocysteinemia. Grodno: GrGMU. 2011: 292. (In Russian)].
59. Amanda J MacFarlane. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular manifestations: to treat or not to treat. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(5):1081–1082.
60. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, La Manna G. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients*. 2019;11(2):383. DOI: 10.3390/nu11020383

### Сведения об авторах

Абдуганиева Эльнора Абраловна, докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии; адрес: Республика Узбекистан, 100086, г. Ташкент, Шайхантахурский район, улица Мажлисий, д. 1; тел.: +9(98)935050099; e-mail: e.abduganieva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5276-2291>

### Author information

Elnora A. Abduganieva, doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology; Address: 100086, building 1, Majlisiy street, Shaykhanthakur district, Tashkent, Republic of Uzbekistan; Phone: +9(98)935050099; e-mail: e.abduganieva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5276-2291>

Дата поступления 21.03.2022  
Дата рецензирования 14.12.2022  
Принята к печати 14.02.2023

Received 21 March 2022  
Revision Received 14 December 2022  
Accepted 14 February 2023