

СИНДРОМ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНИИ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГИЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Постовітенко К.П., Артемчук М.А., Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Харковенко Р.В.,
Тертишна О.В., Заїчко Н.В., Личик Г.З., Некрут Д.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Анотація

Обговорені сучасні дані щодо обміну гомоцистеїну (ГЦ), регуляції активності ГЦ-метаболізуючих ферментів та їх нової функції - участі в синтезі H_2S . Наведені причини виникнення ГГЦ, зв'язок цього синдрому з серцево-судинною та іншими видами патології. Показано, що можливими механізмами патогенетичної дії ГГЦ є гіпометилювання, оксидативний стрес, зміна експресії багатьох генів і як наслідок – ендотеліальна дисфункція, підсилене тромбоутворення, цито- та нейротоксичність, апоптоз, дефекти розвитку і т.і. Наведено перелік лікарських препаратів, при застосуванні яких виникає феномен ГГЦ та вказані можливі механізми. Окремий розділ присвячено заходам та лікарським засобам, що здатні знижувати рівень ГЦ в плазмі крові, лікувати та профілакувати ускладнення, характерні для ГГЦ. Коротко описані наслідки застосування фолату в нефрологічній клініці та результати випробування нового вітчизняного вітамінно-мікроелементного комплексу гіпогомоцистеїнемічної дії – ВМК. Висновок - потрібно привернути увагу лікарів до діагностики, профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з синдромом ГГЦ.

СИНДРОМ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНИИ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация

Обсуждены современные данные, касающиеся обмена гомоцистеина (ГЦ), регуляции активности ГЦ-метаболизирующих ферментов и их новой функции - участия в синтезе H_2S . Приведены причины возникновения гипергомоцистеинемии (ГГЦ), связи этого синдрома с сердечно-сосудистой и другими видами патологии. Показано, что возможными механизмами патогенетического действия ГГЦ является гипометилирование, оксидативный стресс, изменение экспрессии многих генов и как следствие – эндотелиальная

дисфункция, усиленное тромбообразование, цито- и нейротоксичность, апоптоз, дефекты развития и т.д. Приведен перечень лекарственных препаратов, при использовании которых возникает феномен ГГЦ и указаны возможные механизмы. Отдельный раздел посвящен лекарственным препаратам, способным снижать уровень ГЦ в плазме крови, лечить и профилактировать осложнения, характерные для ГГЦ. Кратко описаны последствия использования фолата в нефрологической клинике и результаты испытаний нового отечественного витаминно-микроэлементного комплекса гипогомоцистеинемического действия ВМК. Выводы – пришло время повысить внимание врачей к диагностике, профилактике и лечению заболеваний, связанных с синдромом ГГЦ.

Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) – підвищений вміст в крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) - вважають незалежним фактором ризику серцево-судинної патології та інших захворювань. Причиною виникнення ГГЦ є спадкові фактори, недоліки харчування, ряд захворювань, прийом деяких медикаментів. Синдром ГГЦ часто супроводжує ниркову недостатність і такі захворювання як псоріаз, цукровий діабет, гіпотиреоз та інші. Підвищений рівень (ГЦ) в плазмі індукує дисфункцію ендотелію, артеріальні та венозні тромбози, дефекти ембріонального розвитку, нейродегенеративні стани, ураження печінки. Основними механізмами патогенетичної дії ГГЦ є порушення процесів метилювання (гіпометилювання), дисрегуляція експресії ряду генів, оксидативний стрес та деякі інші. Тому боротьба з підвищеним вмістом ГЦ в крові, у тому числі за допомогою лікарських засобів, є актуальною медичною проблемою, що відкриває можливості зниження рівня серцево-судинної та інших видів патології серед населення.

1. Гомоцистеїн: утворення та метаболізм

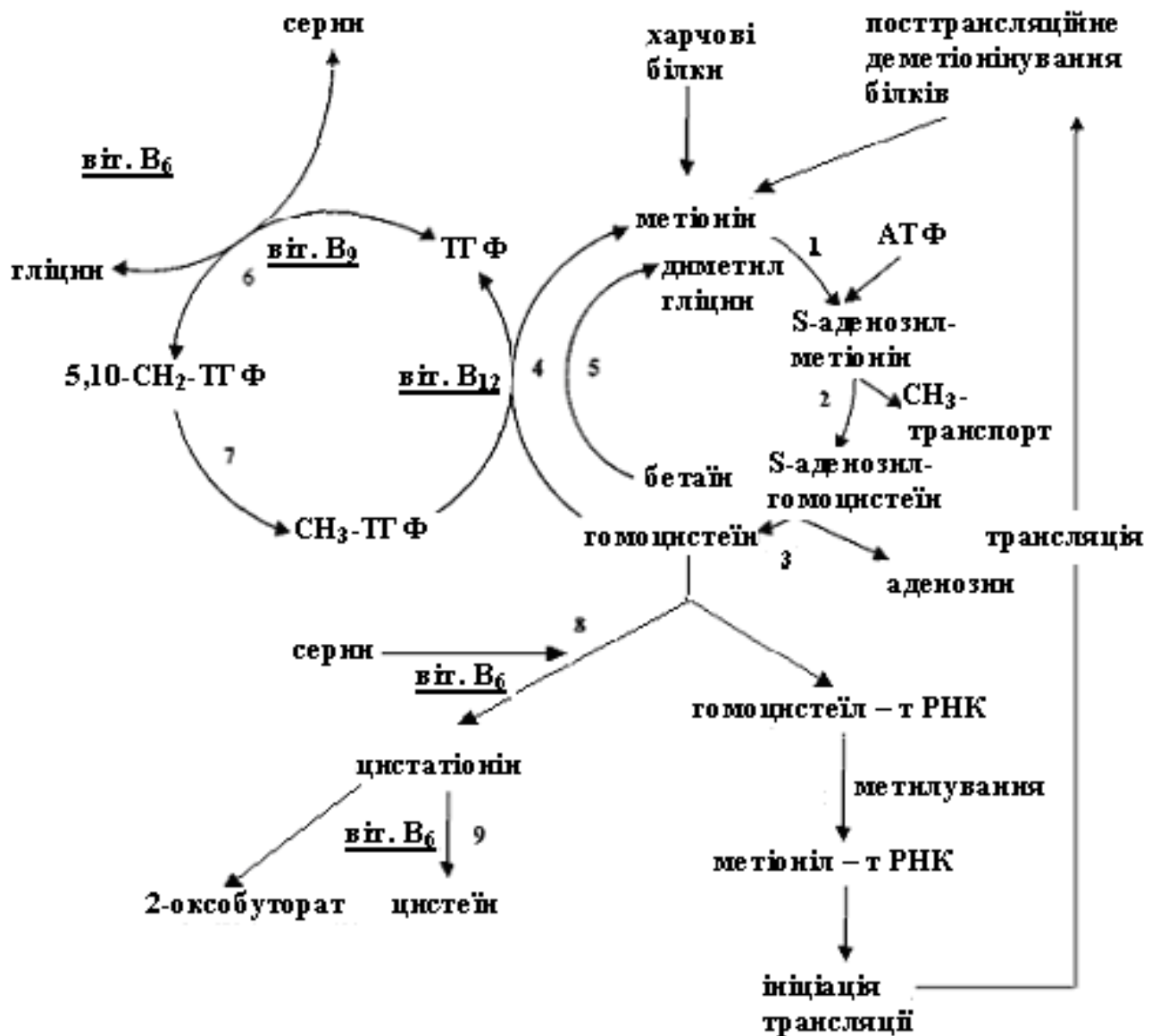
Амінокислота гомоцистеїн (ГЦ), що містить вільну тіолову (сульфгідрильну) групу, є нормальним ендогенним проміжним метаболітом незамінної амінокислоти метіоніну. ГЦ не міститься в дієті і тому метіонін є єдиним його джерелом в організмі. Основні етапи обміну метіоніну та ГЦ описані в роботах [Пентюк О.О. та співав., 2003; House et al., 2000; Rasmussen, Moller, 2000; De Bree et al., 2002 т.і.] і узагальнені нами на рисунку 1 з урахуванням сучасних даних.

Подібно до інших амінокислот, метіонін надходить в організм з харчовими білками, утворюється в організмі при гідролізі власних білків та використовується для синтезу ендогенних білків. Крім того, метіонін є основним джерелом метильних груп і в цій якості активується за допомогою АТФ і метіонінаденозилтрансферази (КФ.2.5.1.6.) з утворенням S-аденозилметіоніну. Останній є універсальним донором метильних груп для великої групи акцепторів, серед них такі важливі речовини, як нуклеїнові кислоти, білки, нейромедіатори, гормони, креатин, фосфоліпіди та багато інших. Після переносу метильної групи (за допомогою численних специфічних метилтрансфераз) на акцептор S-аденозилметіонін перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, що гідролізується аденозилгомоцистеїнгідролазою (К.Ф.3.3.1.1.) з утворенням аденозину і ГЦ. Цікаво, що продукт реакції аденозин має власну фармакологічну активність внаслідок наявності до нього рецепторів в головному мозку та інших органах. Елімінація синтезованого ГЦ відбувається внаслідок реакцій транссульфування (основний шлях) та реметилювання. Незначна частина ГЦ екскретується з сечею.

Шлях транссульфування розпочинається з конденсації двох молекул - ГЦ та серину, внаслідок чого утворюється цистатіонін. Каталізатором цієї незворотної реакції є піридоксальфосфатзалежний фермент цистатіонін- β -синтаза (К.Ф.4.2.1.22.). Продукт реакції цистатіонін у подальшому руйнується ще одним піридоксальфосфатзалежним ферментом цистатіонін- γ -ліазою (К.Ф.4.4.1.1). При цьому утворюються цистеїн, аміак та альфа-кетобутират.

Нещодавно були отримані надзвичайно цікаві дані про те, що ці два ферменти, а саме цистатіонін- β -синтаза та цистатіонін- γ -ліаза здатні синтезувати також H_2S , який виявився новим потужним месенджером в серцево-судинній системі (див.розділ 3).

Реметилювання приводить до ресинтезу метіоніну з ГЦ за допомогою метіонінсинтетази (К.Ф.2.1.1.13.). Фермент використовує в якості коферменту вітамін B_{12} і переносить метильну групу з 5-метилтетрагідрофолату на ГЦ.



ФЕРМЕНТИ:

1. Метіонінаденозилтрансфераза (КФ.2.5.1.6.)
2. Метилтрансферази
3. Аденозилгомоцистеїназа (К.Ф. 3.3.1.1.)
4. Метіонінсинтетаза (К.Ф. 2.1.1.13.)
5. Бетайне гоомцистеїнметилтрансфераза (К.Ф.2.1.1.5.)
6. Серин-оксиметилтрансфераза (К.Ф. 2.1.2.1.)
7. 5, 10-метилентетрагідрофолатредуктаза (К.Ф.1.7.99.5.)
8. Цистатіонін-β-синтаза (К.Ф.4.2.1.22.)
9. Цистатіонін-γ-ліаза (К.Ф.4.4.1.1)

Рис.1. Основні шляхи метаболізму метіоніну та гоомцистеїну.

Метилтетрагідрофолат утворюється в реакції відновлення 5, 10-метилентетрагідрофолату за допомогою флавінового ферменту 5, 10-метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР, К.Ф.1.7.99.5.). В свою чергу синтез 5,10- метилентетрагідрофолату здійснюється шляхом передачі гідроксиметильної групи з серину на тетрагідрофолат (ТГФ) за участю піридоксальфосфатзалежної серингідроксиметилтрансферази (К.Ф.2.1.2.1.) з утворенням гліцину. Ці реакції забезпечують безперервний ресинтез як метіоніну, так і коферменту метилування S-аденозилметіоніну. Альтернативний шлях ресинтезу метіоніну полягає у вітаміні-В₁₂-незалежному транспорті метильної групи бетаїну на ГЦ за участю ферменту бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази (К.Ф.2.1.1.5.). Цей процес відбувається не тільки в печінці, але і в нирках .

Відносно недавно було встановлено, що ГЦ має певне фізіологічне значення і в нормі використовується як молекула-ініціатор в процесі синтезу білка [Пентюк та співавт., 2003]. ГЦ продукується в усіх клітинах як наслідок нормальних метаболічних процесів. Оскільки ГЦ є цитотоксичною субстанцією, надлишкове утворення цієї сполуки приводить до його експорту у плазматичний компартмент, куди переходить від 5 до 10 % внутрішньоклітинної продукції ГЦ. Тому в принципі причиною ГЦ можуть бути поєднання двох процесів: а) – внутрішньоклітинне порушення метаболізму ГЦ, що супроводжується підвищенням концентрації цієї амінокислоти та підсиленням експортом її в плазму, та б) – порушенням нормальної очистки плазми від ГЦ [Friedman et al., 2001].

Існують декілька шляхів регуляції обміну ГЦ, але основне місце належить концентрації S-аденозилметіоніну [Пентюк О.О. та співавт.,2003]. Цей кофактор є інгібітором МТГФР і бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази, але одночасно і активатором цистатіонін - β-синтази, завдяки чому забезпечує координацію обох шляхів обміну ГЦ - реметилування та транссульфування.

В плазмі крові людини та тварин, у тому числі щурів, ГЦ знаходиться в 4-х формах - вільній та зв'язаних (рис.2).

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \\ \text{SH} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">1. Гомоцистеїн</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{C H}_2 - \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 - \text{C H}_2 - \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">2. Гомоцистін</p>
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{C H}_2 - \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \qquad \text{NH}_2 \\ \qquad \\ \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">3. Гомоцистеїно-цистеїн</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{C H}_2 - \text{C H}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \\ \\ \text{S} - \text{Альбумін} \end{array}$ <p style="text-align: center;">4. Гомоцистеїн-білок</p>

Рис.2. Форми гомоцистеїну в плазмі крові: вільний (1), зв'язаний - гомоцистін (2), гомоцистеїно-цистеїн (3) та гомоцистеїн-білок (4)

У людини найбільша кількість ГЦ плазми (70-80 %) зв'язана з білками (в основному з альбуміном, (на рис.2. під №4), біля 20-30 % ГЦ утворює гомоцистін та змішані дисульфідні з цистеїном (сполуки № 2 та 3). Лише незначна кількість ГЦ (біля 1-2 %, сполука №1) циркулює в крові у відновленій (тіольній) формі [Friedman et al., 2001]. Під час дослідження плазми крові визначають як правило „тотальний” (tHcy) або „загальний” ГЦ, тобто сукупність всіх вказаних форм амінокислоти (№.№1-4).

Прийнято вважати нормальним рівень загального ГЦ в плазмі крові людини <10 мкмоль/л, субнормальним - 10-15 мкмоль/л, легкою ГГЦ - 15-25 мкмоль/л, середньою - 25 -50 мкмоль/л і важкою ГГЦ – більше 50 мкмоль/л.

2. Причини виникнення ГГЦ та її зв'язок з серцево-судинною патологією та іншими хворобами

2.1. Етіологія ГГЦ

В узагальненому плані є такі причини виникнення ГГЦ. Генетичні фактори: всі види недостатності ферментів метаболізму ГЦ – МТГФР, цистатіонін-бета-синтази, цистатіонін-гама-ліази, метіонінсинтетази, а також їх функціональна недостатність. Фактори харчування: недостатність вітамінів, що беруть участь в обміні ГЦ - В₆, В₉, В₁₂ та, можливо, В₂ (останній входить до складу МТГФР), недостатність ферментів обміну цих вітамінів, навантаження метіоніном, надмірне вживання богатих метіоніном тваринних білків, алкоголю та кави. Рівень ГЦ підвищується з віком, у чоловіків він вище, ніж у жінок, у останніх ГГЦ може виникнути після менопаузи (лікується введенням гормонів). Расові відмінності: рівень ГЦ нижче у чорних африканців у порівнянні з особами білої популяції. Патологічні фактори: паління, порушення видільної функції нирок, псоріаз, діабет, гіпотиреоз, пересадка нирок та серця. Ятрогенні фактори та медикаменти: прийом пероральних контрацептивів, антагоністів вітамінів В₆ та В₉, антиконвульсантів, леводопи, сульфосалазину, оксиду азоту (N₂O, для наркозу) та інші. Підвищення рівня ГЦ з віком очевидно залежить від зниження засвоєння вітамінів В₆, В₉ та В₁₂. Стабільні метаболічні порушення, у тому числі дефіцит вітамінів В₆, В₉ та В₁₂, виявлені у осіб, що постраждали на Чорнобильській АЕС: вони знайдені навіть через 6 років після аварії [Спиричев и соавт., 2006]. Хронічна ниркова недостатність (ХНН), незалежно від причин її виникнення, як правило супроводжується більш або менш вираженою ГГЦ. Так, середня та важка ступінь ГГЦ (> 25 мкмоль/л ГЦ плазми) виявлена у 12,9% хворих з хронічною нирковою недостатністю-I (ХНН-I), у 46,5% - з ХНН-II та у 64,3% у хворих з ХНН-III [Постовітенко К.П., 2006]. Причина виникнення ГГЦ за ХНН та при вказаних захворюваннях недостатньо вивчені.

2.2. Зв'язок ГГЦ з серцево-судинними та іншими хворобами

Хоча ГГЦ була описана у людей ще в 1962 та 1964 роках [Yang et al., 2005], на зв'язок підвищеного рівня ГЦ з атерогенезом та тромбогенезом вперше вказав в 1969 році К. McCully. В подальшому були отримані дані про те, що ГГЦ пов'язана з ураженням судин навіть тісніше, ніж гіперхолестеринемія, тобто ГГЦ

тісно асоційована з розвитком кардіоваскулярної патології [Herrmann et al., 2007; Huang et al., 2007]. Вважають [Furie, Kelly, 2006], що виражена ГГЦ підвищує ризик виникнення ішемічних серцевих нападів у 2-3 рази. По іншим підрахункам, підвищення рівня ГЦ на 5 мкмоль/л приводить до підвищення ризику венозних тромбозів на 27% [Hoşoleanu C. et al., 2007].

Експериментальна ГГЦ супроводжується негативними змінами з боку серця: прискорюється розвиток несприятливих типів ремоделювання серцевого м'язу. Характерно, що знайдено кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та концентрацією нового біохімічного маркера хронічної серцевої недостатності - натрійуретичного пептиду мозку [Herrmann et al., 2007]. При гістологічному дослідженні спостерігається непропорційне збільшення периваскулярного та інтерстиційного колагену, інфільтрація міокарду тучними клітинами. Показано, що ГГЦ призводить до таких змін в аорті щурів, як оголення стінки судини та відшарування ендотеліальних клітин з ураженням біля 20 % площі аорти [Dimitrova K. et al., 2002]. Негативна дія ГГЦ на міокард виявлена і в клінічних умовах [Постовітенко К.П., 2007]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем ГЦ та величиною АТ [Андрушко І. І., 2003].

Вагомим підтвердженням патогенетичної дії ГГЦ є епідеміологічні дослідження.. Так, при узагальненні клінічних та епідеміологічних досліджень, виконаних на великій кількості (біля 10 тис.) пацієнтів, було статистично підтверджено значення ГГЦ як важливого незалежного фактору ризику атеросклеротичного ураження коронарних, мозкових та периферійних судин [Puddu P., 1999]. Природно, що призначення гіпогемістемічної терапії приводить до зниження рівня ГЦ в плазмі крові і сприяє позитивній динаміці відхилень з боку серцево-судинної системи та покращенню функції ендотелію [Постовітенко К.П., 2007; Yang et al., 2005]. Профілактичну дію фолату щодо серцево-судинних захворювань пов'язують із зниженням у населення США рівня ГЦ після багаторічного (починаючи з 1998 року) збагачення муки цим вітаміном [Furie, Kelly, 2006]. Необхідність фортифікації фолатом харчових продуктів для профілактики вроджених дефектів невральної трубки та серцево-судинних захворювань була предметом обговорення на спеціальній науково-практичній конференції в м.Києві в 2006 році [Фортифікація...].

В зв'язку з цим переважаюча більшість дослідників синдрому ГГЦ вважають його об'єктивно незалежним фактором вірогідності розвитку серцево-судинної патології і своєрідним "холестерином дев'яностих років" [Hořoleanu et al., 2007].

В літературі є окремі публікації, автори яких не знайшли прямого позитивного зв'язку між рівнем ГЦ в плазмі крові та тими чи іншими видами серцево-судинної патології [Carlsson, 2006]. Нещодавно після ретельного огляду таких та багатьох інших клінічних, епідеміологічних, генетичних досліджень, присвячених проблемі ГГЦ-серцево-судинна патологія, та мета-аналізу, було зроблено два висновки. Перший. ГГЦ не можна вважати безневинним фактором, це дійсно незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань. Другий. Необхідність гіпогомоцистеїнемічної терапії ще не втілена в медичну практику, потрібен час і додаткові дослідження [Kothekar, 2007]. Додамо від себе, що найбільш дискутабельними є саме методи (засоби, схеми, дози, тривалість і таке інше) гіпогомоцистеїнемічної терапії та тлумачення наслідків їх застосування.

Щодо зв'язку ГГЦ з іншими видами патології. Як і інші тіоли, ГЦ має прооксидантні властивості, тобто може індукувати оксидативний стрес та пов'язані з ним стани та хвороби. Не виключено, що є зв'язок ГГЦ з остеопорозом [Herrmann, 2006], вродженими дефектами розвитку [Weingaertner et al., 2005], та іншими захворюваннями, етіологія яких досі не встановлена. Відомо, що центральна нервова система особливо чутлива до пошкоджуючої дії різноманітних факторів, це відноситься і до ГГЦ, з якою пов'язують дефекти розвитку нервової трубки, нейродегенеративні захворювання, депресії і т.і. [Weingaertner et al., 2005; Obeid et al., 2007].

3. Механізми патогенетичної дії ГГЦ

Для вивчення механізмів патогенетичної дії ГГЦ використовують такі експериментальні моделі ГГЦ: а) метіонінова (введення з дієтою чи питною водою надлишкових кількостей метіоніну); б) введення ГЦ або тіолактону ГЦ; в) створення недостатності вітамінів (В₆, В₉ та В₁₂), що беруть участь в обміні ГЦ; г) інші способи, наприклад, введення медикаментів-індукторів ГГЦ, таких як леводопа (L-Dopa) або комбіноване застосування метіоніну та вітамінної недостатності [Артемчук М.А., 2008].

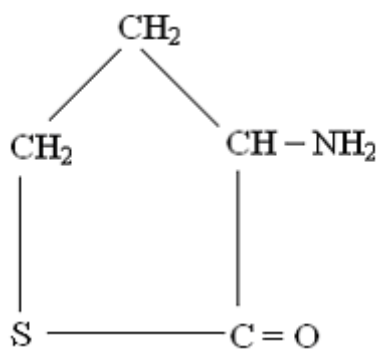
В узагальненому вигляді негативний вплив ГГЦ на серцево-судинну систему пов'язують з такими чинниками як пошкодження ендотеліальних клітин; стимуляція проліферації клітин гладеньких м'язів судин; дисрегуляція синтезу тригліцеридів та холестерину; активація тромбоутворення; активація моноцитів, зниження синтезу NO. Біохімічною основою механізмів патогенетичної дії ГГЦ вважають: а) гальмування процесів метилування, б) гомоцистеїнування білків та утворення з ГЦ активного метаболіту тіолактону, в) активація оксидативного стресу, г) порушення регуляції експресії ряду генів та інші відхилення, що спостерігаються за цього стану [Пентюк О.О. та співав., 2003; Yang et al., 2005].

Вважають, що основним патохімічним механізмом дії ГГЦ є гіпометилування, бо саме реакції метилування є складовою частиною процесів регуляції функцій білків, нуклеїнових кислот та експресії генів. Однією з причин гіпометилування за ГГЦ є підвищення при цьому стані концентрації S-аденозилгомоцистеїну – речовини, що є потужним інгібітором метилтрансфераз [Пентюк О.О. та співав., 2003; Yang et al., 2005; Pogribny et al., 2005]. В зв'язку з цим для підтримання активного перебігу метилтрансферазних реакцій необхідне швидке руйнування S-аденозилгомоцистеїну і в нормі це здійснюється шляхом його гідролізу високоактивним ферментом S-аденозилгомоцистеїнгідролазою. Але ця реакція є зворотною і тому в присутності високих концентрацій аденозину та ГЦ вона сприяє не зниженню, а навпаки, підвищенню концентрації S-аденозилгомоцистеїну що автоматично веде до гальмування процесів метилування.

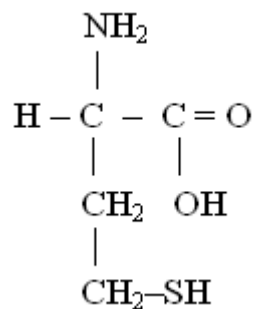
Зниження за ГГЦ активності процесів метилування, особливо ДНК, призводить до зміни експресії ряду генів та ураження судин, що проявляється ендотеліальною дисфункцією, гальмуванням регенерації ендотеліальних клітин, зміною чутливості судин до ацетилхоліну, відкладанням ліпідів в аорті, посиленням тромбоутворенням. Так, у осіб з захворюваннями судин оклюзивного характеру в еритроцитах і плазмі крові знайдено підвищений вміст S-аденозилгомоцистеїну та знижений рівень S-аденозилметіоніну. В одній з наших сумісних робіт також описано гіпометилування ДНК у щурів на моделі метіонінової ГГЦ [Pogribny et al., 2005]. За підвищеної концентрації ГЦ

порушуються процеси інкорпорації [^3H] тимідину в ДНК клітин ендотелію аорти людини [Yang, 2005].

В певних умовах за ГГЦ може відбуватися процес гомоцистеїнування білків в процесі трансляції або посттрансляційних змін. В першому випадку в результаті дії оксиду азоту з ГЦ утворюється S-нітрозогомоцистеїн, а в подальшому відбувається відокремлення нітрозогрупи і ГЦ залишається в складі білка. В другому випадку у посттрансляційному періоді відбувається процес прямої хімічної взаємодії білка з тіолактоном (рис. 3) – хімічно і біологічно дуже активним метаболітом, що утворюється з ГЦ в підвищених кількостях за ГГЦ. До складу ліпопротеїнів високої щільності крові входить тіолактоназа (арилестераза, КФ 3.1.1.2.) – фермент, що здатний руйнувати тіолактон в присутності іонів



Тіолактон гомоцистеїну



Гомоцистеїн

Рис. 3. Структури тіолактону гомоцистеїну та гомоцистеїну

кальцію [Пентюк О.О., 2003]. Звісно, що поява в складі білків ГЦ супроводжується зміною їх структури та функції, це торкається, наприклад, фібриногену, проакцелерину та факторів апоптозу ендотеліальних клітин.

При генетичних дефектах цистатіонін-бета-синтази (ЦБС) та МТГФР спостерігається зростання рівня ГЦ, тіолактону ГЦ та гомоцистеїнованих білків в плазмі крові, а у ЦБС-дефіцитних пацієнтів значно підвищується рівень протромбінового ГЦ-фібриногену, від чого напевне залежить підвищений атеротромбогенез у цієї категорії хворих [Jakubowski et al., 2008].

Подібно іншим тіолам, ГЦ має прооксидантні властивості і може індукувати оксидативний стрес - посилене утворення активних форм кисню, що

супроводжується порушенням структури і функції мембран, білків, нуклеїнових кислот та багатьма іншими змінами., наприклад, апоптозом клітин печінки [Yalçınkaya et al., 2009].

Індукований ГЦ оксидативний стрес може викликати такі відхилення, що є факторами ризику швидкого прогресування серцево-судинної патології: ендотеліальна дисфункція; зменшення тромборезистентності судин; пригнічення синтезу ендотеліальними клітинами ендотеліну-1; зміна рівня ендотелій-специфічного маркера – розчинного тромбомодуліну; зменшення судинноділяючого ефекту оксиду азоту та чутливості ендотеліальних клітин до брадікініну та іонів Ca^{2+} ; зниження продукції релаксуючого фактору судин і сульфатованих глюкозаміногліканів – гепариноїдів; втрата еластичності внутрішньосудинної вистилки; стимуляція проліферації гладком'язевих клітин з порушенням цілісності судинної стінки; підвищення в крові концентрацій ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності та підвищення зв'язку ліпопротеїнів з фібриногеном; стимуляція апоптозу клітин печінки; порушення системи гемостазу і стимуляція тромбогенезу [Пентюк О.О. та співавт., 2003; Постовітенко К.П., 2007; Артемчук М.А., 2008; De Bree et al., 2002; Yang, 2005; Jakubowski et al, 2008; Yalçınkaya et al., 2009].

Гіпометилування, оксидативний стрес, та можливо, інші порушення метаболічних процесів, викликані підвищеним рівнем в клітинах та крові ГЦ, приводять до зміни експресії багатьох, у тому числі редоксчутливих генів [Пентюк О.О., 2003; Tyagi N., Sedoris K.C. et al., 2005-b], які мають вплив на процеси гемокоагуляції, функцію клітин ендотелію та білої крові. До них відносять гени індуцибельної та ендотеліальної NO-синтази, диметиларгініндиметиламіногідролази (метаболізує асиметричний диметиларгінін) та НАДФ-залежної оксидази [Tyagi et al., 2005], антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази, а серед інших білків - стресового білка GRP78/BIP, фактора активації транскрипції-4, регуляторів росту та диференціації ендотеліальних клітин (GADD45, GADD153, Id-1 циклін D-1, FRA-2). Є дані про те, що в клітинах ендотелію ГЦ, в протилежність фолату, активує експресію генів молекул адгезії, Р-селектину та стимулює прилипання лейкоцитів до ендотелію.

Оскільки вважають, що експресія VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) має вирішальне значення в адгезії моноцитів та початку процесу атерогенезу [Carluccio et al., 2007], проведені експерименти з культурою ендотеліальних клітин і виявлено, що ГЦ викликає підвищення рівня в цих клітинах активних форм кисню та залежну від них та фактору некрозу пухлин каппа-В (NF- κ B) індукцію VCAM-1, збільшує прилипання до ендотелію моноцитоподібних клітин [Carluccio et al., 2007]. Показано, що ГЦ значно підвищує індукуючу дію медіаторів запалення (тромбіну та ліпополісахариду) на експресію відповідної мРНК та VCAM-1 [Séguin et al., 2008].

Незважаючи на велику кількість робіт, механізми патогенетичної дії високого рівня ГЦ в крові досі вважають недостатньо вивченими [Herrmann et al., 2006].

4. Фармакологічні аспекти ГЦ

Фармакологічні аспекти торкаються гіпергомоцистеїнемічної дії окремих лікарських засобів та можливостей застосування фармзасобів та інших біологічно активних речовин з метою зниження рівня ГЦ в плазмі крові, профілактики та лікування ускладнень, характерних для ГЦ.

4.1. Лікарські препарати, що спричиняють ГЦ

Дані про наявність у деяких лікарських засобів побічної дії, а саме здатності підвищувати рівень ГЦ в плазмі крові, наведені в багатьох публікаціях [Пентюк О.О. та співавт., 2003; De Bree, 2002; Desouza, 2002; Caccamo et al., 2007; Zoccollella et al., 2007 та інші]. Таку дію мають деякі оральні контрацептиви, антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат, сульфасалазін, ральтрітрексед, тріметрексат, трімефопрін) та вітаміну В₆ (теофілін, ізоніазид, гідралазин, прокарбазін). Механізм гіпогомоцистеїнемічної дії антивітамінів очевидний: вони викликають хімічну недостатність вказаних вітамінів і цим порушують обмін ГЦ. При дослідженні постметіонінового ГЦ-тесту у хворих, яких лікували антиепілептиками, було виявлено, що здатність підвищувати рівень ГЦ в крові притаманна тим препаратам (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, прімідон), які індукують активність цитохрому Р-450, в той час як препарат натрію вальпроат (інгібітор цитохрому Р-450) сприяє зниженню постметіонінової ГЦ [Apeland et

al., 2000]. ГГЦ-дія холестираміну та метформіну, можливо, пов'язана з їх здатністю знижувати засвоєння вітамінів метаболізму ГЦ [Desouza et al., 2002].

Знеболюючий наркотичний засіб закис азоту має здатність швидко підвищувати рівень ГЦ в плазмі крові, вірогідно внаслідок зниження активності ферменту метіонінсинтетази. За цих умов в ролі своєрідного антидоту виступає бетаїн. Вважають, що призначення бетаїну під час операцій (за використанням вказаного наркозу), може запобігати післяопераційним тромбозам.

Гіпергомоцистеїнемічну дію мають також ті лікарські засоби, метаболізм яких (активація або, навпаки, інактивація) потребує метилування бо цей процес супроводжується утворенням ГЦ. Прикладами таких речовин є І-ДОФА (леводопа) та антиканцерогенна речовина 6-меркаптопурин. Описана також здатність деяких гіполіпідемічних препаратів (статици, ніацин, холестирамін, фібрати) підвищувати концентрацію ГЦ в плазмі крові. Виникає запитання: чи може індукована лікарськими засобами ГГЦ привести до виникнення ускладнень, характерних для цього синдрому? Мабуть, відповідь повинна бути ствердною. Так, леводопа, будучи попередником дофаміну, знайшов широке застосування для лікування паркінсонізму та інших нейро-м'язевих порушень і приймається через рот протягом тривалого часу [Машковский М.Д., 2005], що викликає підвищення рівня ГЦ з 11,7 в контролі до 16,3-22,1 мкмоль/л у тих, хто лікувався леводопою [Cassano et al., 2007]. Знайдена позитивна кореляція між дозою леводопи та рівнем ГЦ у осіб з хворобою Паркінсона, а при комбінованій дії закису азоту (N₂O) та леводопи у щурів виникає синергічний ГГЦ-ефект.

Вважають, що гіпергомоцистеїнемічний ефект леводопи пов'язаний з активацією ензима метилування катехол-О-метилтрансферази і є настільки стабільним, що препарат використовується навіть для створення експериментальної (леводопової) моделі ГГЦ. Висловлена думка, що за наявності у ГЦ нейротоксичності та ризику інсультів доцільно приймати заходи по зниженню рівня ГЦ у відповідній категорії хворих [Zoccolella et al., 2007].

Цікаво, що фолат зменшує ГГЦ-дію леводопи [Postuma et al., 2006], а приймати одночасно з леводопою вітамін В6 (піридоксин) не рекомендують через його здатність зменшувати терапевтичну дію леводопи [Машковский М.Д., 2005].

4.2. Лікарські препарати гіпогомоцистеїнемічної дії, протектори порушень, спричинених ГГЦ

Загальні підходи до зниження рівня ГЦ в плазмі крові можна умовно поділити на 4 групи: А) – здоровий спосіб життя – раціональне харчування, що забезпечує організм всіма необхідними нутрієнтами, особливо вітамінами В₆, В₉, В₁₂ та позбавлення шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем та кавою, гіподинамія), які підсилюють ризик виникнення ГГЦ; Б) – виключення з вжитку або помірне застосування лікарських засобів, які здатні підвищувати рівень ГЦ в плазмі крові; В) – використання ліків та заходів гіпогомоцистеїнемічної дії; Г) – боротьба з ускладненнями, характерними для ГГЦ – оксидативним стресом, гіпометилуванням, гіперкоагуляцією, зниженням функції ендотелію тощо. Нижче ми торкаємося лише напрямків, окреслених в пунктах В та Г.

Як було вказано в розділі 1, більшість дослідників вважають нормальним рівень ГЦ в плазмі крові до 10, максимум до 15 мкмоль/л. З огляду на це гіпогомоцистеїнемічну терапію логічно розпочинати лише за вмісту ГЦ біля 15 мкмоль/л та вище. Дійсно, в умовах експериментальної ГГЦ знайдена зворотна кореляція між рівнем ГЦ та активністю ферментів цистатіонін-бета-синтази та параоксонази-1, причому гальмування активності вказаних ферментів розпочинається за рівня ГЦ 15 мкмоль/л [Namelet et al., 2007].

Гіпогомоцистеїнемічну дію мають ті речовини, до складу яких входить тіолова група (-SH). Такі речовини утворюють з ГЦ дисульфідні сполуки або вивільняють ГЦ з його сполук. Відомо, що нирковій (клубочковій) фільтрації в сечу підлягає лише вільний ГЦ (fHcy) [Friedman., 2001]. Тому відновники, які можуть переводити зв'язаний ГЦ у вільний (fHcy), в принципі можуть активувати екскрецію ГЦ та знижувати його рівень в плазмі крові. Така можливість була продемонстрована на прикладі тіолу - лікарської речовини муколітичної дії, а саме N-ацетилцистеїну. Механізмом муколітичної дії цього фармзасобу вважають його здатність відновлювати дисульфідні зв'язки у кислих мукополісахаридах мокроти, деполіаризувати мукопротеїдні комплекси та зменшувати в'язкість слизу [Машковский М.Д., 2005]. Вважають, що ця речовина як сильний відновник також здатна руйнувати дисульфідні зв'язки між ГЦ та білками, забирати ГЦ від білків та утворювати змішаний дисульфід з ГЦ, який

екскретується з сечею. Тому лікування хворих N-ацетилцистеїном супроводжується, крім специфічного муколітичного ефекту, ще і вираженою дозозалежною гіпогомоцистеїнемічною дією [Friedman et al., 2001]. Але перспективи використання цієї речовини в якості гіпогомоцистеїнемічного препарату обмежені завдяки наявності інших фармакологічних властивостей, протипоказань та специфічних ускладнень.

За даними більшості дослідників найбільш ефективним методом зниження рівня ГЦ в плазмі крові, профілактики та лікування ускладнень, індукованих ГГЦ, є застосування вітамінів B₆, B₉, B₁₂ – кожного окремо та в комплексі [Пентюк, 2003; Постовітенко, 2007; Артемчук, 2008; Clark R., 1998; Durand P. et al., 2001; Nermann, 2006]. Суттєво, що для лікування синдрому ГГЦ та пов'язаних з ним захворювань використовують високі дози цих вітамінів комбінацій вказаних вітамінів та комплексних лікарських форм цих вітамінів одночасно з фізіологічними дозами інших вітамінів. Наприклад, комплекс DIATX містить ці вітаміни відповідно по 50,0; 5,0 та 1,0 мг. Нагадаємо, що по даним українських спеціалістів (Ю.В.Хмелевський, В.І.Ципріян) фізіологічними дозами вітамінів B₆, B₉, B₁₂ вважаються: для вітаміну B₆ – 1,7-3,0 мг/добу, B₉ - 0,05-0,25 мг/добу, B₁₂ – 0,003 мг/добу. Але з огляду на вирішальну роль фолату в профілактиці серцево-судинної патології та вроджених дефектів невральної трубки в 1998 році експерти ВООЗ рекомендували дієтичні норми фолату в 0,4 мг [Фортифікація...].

Для лікування ГГЦ, спричиненою різними факторами, рекомендують вживання певних кількостей вітамінів B₆, B₉, B₁₂ [Durand et al., 2001]. Так, за дефіциту вітаміну B₆ та наявності в дієті багатих метіоніном тваринних білків піридоксин призначається в дозі 3 – 15 мг/добу, за вродженого дефіциту цистатіонін-β-синтази - від 30 до 100 мг/добу. При набутому дефіциті вітаміну B₉ фолат призначається в дозі 0,4-1,0 мг/добу, вродженому – до 5,0 мг/добу. Набутий дефіцит вітаміну B₁₂ доцільно лікувати 0,4-2,0 мг/добу кобаламіну [Durand P. et al., 2001]. В США для лікування хворих з синдромом ГГЦ використовують комплекс Foltx, що містить 25 мг вітаміну B₆; 2,5 мг вітаміну B₉; 1,0 мг вітаміну B₁₂. Доволі розповсюджена (10-15% популяції європейців) точкова мутація ферменту МТГФР, який необхідний для перетворення ГЦ в метіонін, а саме гомозіготна термолабільна С677Т мутація [Durand et al., 2001]. При цьому заміна

цитозину (С) на тимін (Т) приводить до заміни в поліпептидному ланцюгу амінокислоти аланіну на валін якраз в сайті, що відповідає за зв'язування ферменту з фолатом. Внаслідок цього спорідненість між ферментом та фолатом зменшується (< 50%, по деяким даним – до 35%). Це спричиняє виражену ГГЦ [Phan et al., 2008] - поряд з есенціальною гіпертонією та хворобою коронарних судин. В такій ситуації лише високі дози фолату здатні відновити активність ферменту та знизити рівень ГЦ в плазмі крові..

На основі статистичної обробки великої кількості клінічних даних здійснено мета-аналіз гіпогомоцистеїнемічної ефективності застосування 19 варіантів доз вітамінів В₆, В₉, В₁₂ або комбінації В₆ та В₉. Вказані вітаміни призначались в межах 2,0 – 50,0 мг/добу (В₆); 0,4 – 10,0 мг/добу (В₉); 0,02 – 1,0 мг/добу (В₁₂), причому гіпогомоцистеїнемічний ефект виявився максимальним при застосуванні комбінації вітамінів В₆, В₉ та В₁₂ в дозах 10 мг/добу, 1 мг/добу та 0,4 мг/добу відповідно. Лікування вказаними дозами вітамінів В₆, В₉, В₁₂ привело до зниженні рівня ГЦ в крові з 29,3 до 11,5 мкмоль/л, тобто майже на 60 % [Clark, 1998].

Оскільки ГГЦ є постійною ознакою ниркової недостатності, особливо у її термінальній стадії, в багатьох роботах наведені результати успішного використання великих доз вітамінів В₆, В₉ та В₁₂, особливо часто – фолату [Постовітенко К.П., 2007; Bayes et al., 2005]. В результаті дослідження нами рівня загального ГЦ в плазмі крові обстежених хворих з ХНН (123 особи) нормальний рівень ГЦ був визначений у 26 випадках (21,1%), субнормальний у 34 (27,7%), легка ГГЦ у 30 (24,4%), середня ГГЦ – у 33 (26,8%) випадках, тобто загальна кількість пацієнтів з підвищеним рівнем ГЦ становила 88,9%. Не було виявлено жодного випадку нормального рівня ГЦ у хворих з ХНН третього ступеня та у діалітичних пацієнтів [Постовітенко К.П., 2007]. Нами комплексне лікування діалітичних хворих було доповнене введенням фолієвої кислоти по 6 мг щоденно протягом 8 тижнів. Вибір фолієвої кислоти був зумовлений не тільки вищенаведеними фактами, але і попередніми експериментами, в яких було виявлено, що на моделі метіонінової ГГЦ на долю фолату припадає 63% гіпогомоцистеїнемічної активності комплексу вітамінів В₆, В₉ та В₁₂. Крім того враховується той факт, що як ГГЦ так і ниркова недостатність приводять до

активації процесів оксидативного стресу, а коферментна форма фолієвої кислоти – тетрагідрофолат - в досліджах *ін вітро* виявляє антиоксидантні властивості, а саме гальмує мідьзалежне утворення окислених форм ліпідів низької щільності, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [Ronco et al., 2005]. Внаслідок лікування спостерігалось на фоні відновлення рівня фолієвої кислоти в крові достовірне (на 20%) зниження рівня ГЦ, гальмування активності оксидативного стресу, поліпшення функції ендотелію плечової артерії, без зміни показників УЗД серця [Постовітенко К.П., 2007].

Для лікування ГГЦ використовують препарати, що містять великі дози вітамінів В₆, В₉, та В₁₂, при наявності в них інших вітамінів в дозах, близьких до фізіологічних [Makoff, 1996]. Також до складу деяких комплексів (DIATX Fe, Nefrovite Fe, Nefron Fe), призначених для лікування ГГЦ у хворих з ХНН, входять препарати заліза – з огляду на анемію, притаманну цьому контингенту хворих [Makoff, 1996]. Для боротьби з ГГЦ при нирковій недостатності певне значення можуть мати дієти, що містять знижені кількості білків, до складу яких входить метіонін.

Наведені дані свідчать про те, що високі дози вітамінів В₆, В₉, В₁₂, що у багато разів перевищують фізіологічні, виявляють явну гіпогомоцистеїнемічну дію. Суттєво, що в жодній оригінальній роботі не було виявлено ознак токсичної дії високих доз цих вітамінів [Durand et al., 2001].

Зниження рівня ГЦ в плазмі крові спостерігається при введенні речовин, які утворюються в процесі метилювання, таких як креатин [Taes Y., 2003], бетаїн та холін [Olthof M. et al., 2005; Guthikonda, Haynes, 2006]. Наприклад, гіпогомоцистеїнемічну дію креатину спостерігали у щурів з ГГЦ, викликаною експериментальною нирковою недостатністю [Taes, 2003]. Препарати креатину широко застосовують в спортивній медицині для адаптації до великих емоційних та фізичних навантажень. Гіпогомоцистеїнемічна дія спостерігається також за комплексного лікування вітамінами В₆, В₉, В₁₂, бетаїном та серином – речовинами, що приймають пряму (бетаїн) або опосередковану (серин) участь у перетвореннях ГЦ.

В процесі лікування ГГЦ доцільно звертати увагу на боротьбу з ускладненнями, викликаними ГГЦ. Вони мають бути направлені на корекцію

процесів гіпометилювання, зниження оксидативного стресу, гальмування хімічної модифікації білків, тромбоутворення, порушення експресії генів та інших наслідків ГГЦ - шляхом застосування відомих груп препаратів. Наприклад, при лікуванні хворих на епілепсію, у яких існує високий ризик серцево-судинної патології, були з успіхом застосовані не тільки вітаміни В₆, В₉ та В₁₂, але і вітаміни-антиоксиданти С, Е та бета-каротин [Hamed, Nabeshima, 2005]. В дослідженнях на волонтерах показано негативний вплив метіонінової ГГЦ на швидкість коронарного кровотоку, який відновлювався призначенням аскорбінової кислоти як антиоксиданта, що протидіє прооксидантним властивостям ГЦ. Мабуть, корисним може виявитися застосування за ГГЦ таурину - амінокислоти, яка є антиоксидантом та проявляє високу біологічну активність з невідомим механізмом дії. Так, високометіонінова (2%) дієта, яку згодовували щурам протягом 6 місяців, викликає ГГЦ, а на печінку справляє токсичний вплив. Це проявляється активацією в органі оксидативного стресу (пероксидація ліпідів та утворення нитротирозину), збільшенням числа клітин з апоптозом, виникненням ознак запальної реакції та стеатозу та іншими відхиленнями за одночасним збільшенням активності в сироватці крові маркерних ферментів АЛТ та АСТ. Одночасне введення тваринам протягом вказаного часу таурину (1,5% з питною водою) в значній мірі попередило вказану токсичну дію метіоніну, але без зниження в плазмі рівня ГЦ. [Yařınkaya et al.,2009] Таким чином, в даному експерименті таурин не виявив гіпогомостеїнемічної дії, а проявив себе як протектор, здатний протидіяти ускладненням, характерним для стану ГГЦ.

В результаті багаторічної сумісної роботи Інститутом фармакології та токсикології АМН України спільно з Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І.Пирогова розроблено новий вітамінно-мікроелементний комплекс (ВМК) гіпогомостеїнемічної дії, до складу якого включені високі дози вітамінів В₆, В₉, В₁₂ (10; 2 та 0,2 мг відповідно) та суміш координаційних сполук цинку, хрому з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою (остання підвищує засвоєння мікроелементів), ванадат амонію та допоміжні речовини [Артемчук М.А., 2008]. Вибір цих мікроелементів зумовлений тим, що ферменти метилювання гомостеїну (метіонінсинтетаза та бетаїнгомостеїнтрансфераза)

є Zn-залежними металоензимами, а більшість мікроелементів, у тому числі ванадій та хром, є незалежними чинниками нормального функціонування серцево-судинної системи. Ванадій в присутності піридоксальфосфату здатен прискорювати декарбоксілювання S-аденозилметіоніну, а *in vivo* ванадій достовірно підвищує в печінці тварин концентрації S-аденозилметіоніну і S-аденозилгомоцистеїну.

Вважають, що вітамінно-мінеральні комплекси виявляють високу біологічну та лікувальну активність, при включенні до них легкозасвоюваних форм мінеральних солей (Г.С. Григор'єва). Для порівняння використано композицію, описану в роботі [Clark,1998], яка в клінічних умовах у порівнянні з 19 іншими комбінаціями вітамінів B₆, B₉, B₁₂ виявила найвищий гіпогомоцистеїнемічний ефект. Ця композиція включає високі добові дози вітамінів B₆, B₉, B₁₂ – 10,0; 1,0; 0,4 мг, відповідно, і забезпечує зниження рівня ГЦ в крові пацієнтів з ГЦ майже на 60%.

Лікувальна та профілактична гіпогомоцистеїнемічна активність препарату була досліджена на трьох моделях ГЦ – гострій метіоніновій, хронічній метіоніновій та комбінованій гіповітамінозно-метіоніновій і виявилась вищою у порівнянні з композицією [Clark,1998]. Було встановлено, що ГЦ у експериментальних тварин не тільки індукує оксидативний стрес (по показникам пероксидації ліпідів та білків) та морфологічні зміни в більшості внутрішніх органів та в сітківці ока, але і підвищує рівень ендотоксикозу. ВМК проявив значну профілактичну дію, тобто майже втричі знизив рівень ГЦ за гострої ГЦ та повністю попередив розвиток ГЦ при тривалому введенні метіоніну. У щурів з гіповітамінозно-метіоніновою ГЦ препарат швидко нормалізує рівень ГЦ в плазмі крові та проявляє виражену антиоксидантну дію. У цих тварин зареєстровані морфологічні ознаки ушкодження судинного русла (повнокрів'я, набухання стінки судин, десквамація ендотелію, тромбоз окремих судин різної давнини та інші), паренхіми печінки та нирок гіпоксичного та метаболічного характеру (дистрофія, стеатоз, гломерулосклероз та інші). Лікування ВМК при цій патології відновлює структуру судин та органів вдвічі швидше за препарат порівняння.

До речовин з невідомим механізмом гіпогомоцистеїнемічної дії можна віднести жіночі статеві гормони [Dimitrova et al., 2002] та ретинол. Не виключено, що позитивна дія жіночих статевих гормонів пов'язана не лише з їх неспецифічною гіпогомоцистеїнемічною дією (з неясним механізмом), але і з нормалізацією порушеної за цих умов експресії ряду генів. Ретиноїди і зокрема цис- і транс-ретиноєві кислоти при введенні щурам викликають зниження рівня ГЦ та метіоніну, можливо внаслідок стимуляції синтезу ферменту гліцин-N-метилтрансферази [Rowling, Schalinske, 2001].

Раніше наведені дані про те, що ГГЦ здатна викликати дефекти розвитку нервової трубки. В цьому напрямку проведені переконливі дослідження щодо патохімічних механізмів та можливостей лікування. Так, в дослідях на самках щурів на моделі ГГЦ у новонароджених щурят виявлено дегенеративні ураження мозку та біохімічні ознаки оксидативного стресу і апоптозу (фрагментація ДНК, зміни експресії про- та антиапоптичних факторів). Цікаво, що введення вагітним самкам мелатоніну (10 мг/кг/день, підшкірно) - гормону, відомого своїми антиоксидантними та іншими властивостями, за цих умов протидіє індукції оксидативного стресу, апоптозу та ураженню нервової тканини [Baydas et al., 2007].

В останні роки намітився глибинний зв'язок між метаболізмом та функціями ГЦ і сірководню. Вище вказувалось, що ключаві ферменти обміну ГЦ - цистатіонін- β -синтаза та цистатіонін- γ -ліаза - здатні також продукувати гідрогену сульфід (H_2S), який впливає на кров'яний тиск та діяльність серця подібно оксиду азоту. В експерименті на дефіцитних по цистатіонін- γ -ліазі мишах у тварин виявлена гіпертонія на фоні значного зниження рівня H_2S в крові, серці, аорті та інших органах та пригнічення ендотелій-залежної ділятації судин. Автори вважають, що ці результати є прямим доказом того, що H_2S є фізіологічним вазодилітатором та регулятором артеріального тиску [Yang et al., 2008]. В дослідях на щурах виявлені протилежні ефекти дії на міокард ГГЦ и H_2S . Так, гомоцистеїнова ГГЦ приводить до зниження рівня H_2S та активності H_2S -продукуючого ферменту (цистатіонін- γ -ліази), а внутрішньоочеревенне введення на фоні ГГЦ розчину H_2S дає не тільки зниження рівня загального ГЦ плазми крові, але і гальмування індукованих ГГЦ процесів оксидативного стресу. Автори

вважають, що подальше вивчення ендogenous метаболічного балансу сіркувмісних амінокислот може навіть привести до нової стратегії в лікуванні ГГЦ [Chang et al.,2008].

ВИСНОВКИ

ГГЦ є поліетіологічним синдромом, тобто виникає внаслідок дії спадкових дефектів та багатьох інших факторів та їх комбінацій, таких як вік, шкідливі звички, дефекти харчування, порушення обміну вітамінів, що приймають участь в метаболізмі ГЦ, ряд захворювань, прийом ліків з ГГЦ-дією та інших. В зв'язку з цим синдром ГГЦ може маніфестуватися різноманітними патологічними проявами з боку систем (серцево-судинна, нервова), органів (печінка, нирки орган зору та інші), ряду метаболічних процесів (оксидативний стрес, антиоксидантний захист, гальмування процесів метилування, у тому числі ДНК та білків, зміни експресії багатьох генів та інші). Тому для кожного окремого пацієнта заходи по зниженню рівня ГЦ та протидії ускладненням, притаманним ГГЦ, мають бути індивідуалізовані, а практичний лікар повинен мати достатній вибір відповідних ліків та способів лікування. Нещодавно Державний Фармакологічний центр МОЗ України затвердив “Методичні рекомендації” щодо підходів до розробки нових лікарських засобів гіпогомоцистеїнемічної дії (Київ,2007) [Пентюк О.О. та співавт.,2007] створена класифікація таких препаратів [Артемчук М.А., 2007]. Прийшов час для більш широкої пропаганди серед медиків досягнень експериментальної та клінічної медицини щодо обміну ГЦ з тим, щоб аналіз крові на вміст цієї амінокислоти став банальним дослідженням, а його підвищений рівень був сигналом для лікаря про необхідність внесення відповідних коректив в схему профілактики та лікування ускладнень, характерних для ГГЦ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на гіпертонічну хворобу: зв'язок із станом серцево-судинної системи, гіперліпідемією та недостатністю вітамінів В₂, В₆, В₁₂: Дис... канд. мед. наук: 14.01.11.- Вінниця, 2003. - 157 с.

2. Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження). Дис...канд.мед.наук: 14.03.05.-Вінниця, 2008.-174 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие. - М.: Медицина, 2005.
4. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Артемчук М.А., Постовітенко К.П. та співавт. Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації. МОЗ України, Державний фармакологічний центр. Київ, 2007, 30 С.
5. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології // Український біохімічний журнал. - 2003. - Т. 75, №1.- С. 5-17.
6. Постовітенко К.П. Гіпергомоцистеїнемія у хворих з хронічною нирковою недостатністю: зв'язок з ураженням серцево-судинної системи, вітамінним статусом та дисліпідемією (клініко-експериментальне дослідження): Дис... канд. мед. наук:14.01.02.- Вінниця, 2007.- 184 С.
7. Спиричев В.Б., Донченко Г.В., Блажеєвич Н.В. и соавт. К 20-летию Чернобыльской аварии. Изучение витаминного статуса и обеспеченности микро- и макроэлементами отдельных групп людей в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС // Український біохімічний журнал. - 2006.- т.78.- №2.- С. 5-26.
8. Фортифікація пищевых продуктов витамином В9 с целью предупреждения врожденных дефектов нервной трубки. АМН Украины, Агентство по международному развитию США. Научно-практическая международная конференция. 27-29 ноября 2006, Киев, Украина.- 5 с.
9. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E., Kristensen O. Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs // Acta Neurologica Scand.- 2000.- Vol. 101.- P. 217-223.
10. Baydas G, Koz ST, Tuzcu M, Etem E, Nedzvetsky VS. Melatonin inhibits oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams // J. Pineal. Res.- 2007.-Vol.43(3).-P.225-231.

11. Bayes B., Pastor M.C., Bonal J. et al. "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment // *Kidney Int Suppl.*- 2005.- Vol. 93.- P. 39-43.
12. Caccamo D., Gorgone G., Currò M., Parisi G. et al. Effect of MTHFR polymorphisms on hyperhomocysteinemia in levodopa-treated Parkinsonian patients.// *Neuromolecular Med.*- 2007.- Vol.9(3).- P. 249-254.
13. Carlsson CM. Homocysteine lowering with folic acid and vitamin B supplements: effects on cardiovascular disease in older adults // *Drugs Aging.*- 2006.- Vol. 23(6).- P. 491-502.
14. Carluccio M.A., Ancora M.A., Massaro M., Carluccio M. et al. Homocysteine induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB and NAD(P)H oxidase activation: protective role of Mediterranean diet polyphenolic antioxidants // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*- 2007- Vol.293(4).-H.2344-2354.
15. Chang L., Geng B., Yu F., Zhao J. et al. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats // *Amino Acids.*- 2008.-Vol. 34.- № 4.- P. 573-585.
16. Clark R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplement; meta-analysis of randomised trials // *BMI.*- 1998.- Vol. 316, №3.- P. 894-898.
17. De Bree F., Verschuren W., Kromhout D. et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease // *Pharmacol Rev.*- 2002.- Vol. 54.- P. 599-618.
18. Desousa C. Drugs affecting homocysteine metabolism. Impact on cardiovascular risk // *Drugs.*- 2002.- Vol. 62.- P. 605-616.
19. Dimitrova K., DeGroot K., Paquing A. et al. Estradiol prevents homocysteine-induced endothelial injury in male rats // *Cardiovasc Res.*- 2002.- Vol. 53.- P. 589-596.(b)
20. Durand P., Prost M., Lorean N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease // *Lab Invest.*- 2001.- Vol. 81, №5.- P. 645-672.
21. Friedman A., Bostom A., Selhub J., Levey A. et al. The kidney and homocysteine metabolism // *J Am Soc Nephrol.*- 2001.- Vol. 12.- P. 2181-2189.
22. Furie KL, Kelly PJ. Homocyst(e)ine and stroke.// *Semin Neurol.* 2006 Feb;26(1):24-32.

23. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis // *Curr/ Atheroscler. Rep.*- 2006.-Vol. 8(2).-P.100-106.
24. Hamed S.A., Nabeshima T. J. The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins // *Pharmacol. Sci.*- 2005.- Vol. 98, №4.- P. 340-353.
25. Hamelet J., Ait-Yahya-Graison E., Matulewicz E., Noll C. et al., Homocysteine threshold value based on cystathionine beta synthase and paraoxonase 1 activities in mice // *Eur. J. Clin. Invest.*- 2007.-Vol. 37(12).P.933-938.
26. Herrmann W. Significance of hyperhomocysteinemia.// *Clin. Lab.* 2006.- V.52(7-8).-P.367-374
27. Herrmann W., Herrmann M., Joseph J., Tyagi S.C. Homocysteine, brain natriuretic peptide and chronic heart failure: a critical review // *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2007.- Vol. 45 (12).- P.1633-1644.
28. Hoțoleanu C., Porojan-Iuga M., Rusu M.L/, Andercou A. Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutical involvement in venous thrombosis // *Rom. J. Intern. Med.*- 2007.- Vol. 45(2).- P.159-164.
29. House J., Brosnan M., Brosnan J. Characterization of homocysteine metabolism in the rat kidney // *Biochem J.*- 2000.- Vol. 350, №3.- P. 685-692.
30. Huang C.W., Chen T.H., Lin H.S., Tseng Y.L. et al. The relation between plasma homocysteine level and cardiovascular risk factors in cerebral ischemia // *Acta Neurol. Taiwan.*- 2007.- Vol 6(2).- P. 81-85.
31. Ilhan N., Kucuksu M., Kaman D., Ilhan N., Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels // *Arch. Med. Res.*- 2008.- Vol.39(1).- P.125-130.
32. Jakubowski H., Boers G.H., Strauss K.A. Mutations in cystathionine beta-synthase or methylenetetrahydrofolate reductase gene increase N-homocysteinylated protein levels in humans // *FASEB J.* - 2008 Vol.22(12).-P. 4071-4076.
33. Kothekar M.A. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? // *Indian J. Med. Sci.*- 2007.- Vol.61(6).- P.361-371].

34. Makoff R., Dwyer J., Rocco M. Folic acid, pyridoxine, cobalamin, and homocysteine and their relationship to cardiovascular disease in end-stage renal disease // *J Renal Nutr.*- 1996.- Vol. 6, № 1.- P. 2-11.
35. Obeid R., McCaddon A., Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases // *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2007.- Vol. 45, №12.-P. 1590-1606.
36. Olthof M.R., Brink E.J., Katan M.B. et al. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men // *Am J Clin Nutr.*- 2005.- Vol. 82, №1.- P. 111-117.
37. Pogribny I.P., Prizimirska T.V., Kulik G. I. et al. Age-related effects of methionine-enriched diet on plasma homocysteine concentration and methylation of hepatic DNA in rats // *Український біохімічний журнал.*- 2005.- Т. 77, №4.- С. 114-119.
38. Postuma R.B., Espay A.J., Zadikoff C., Suchowersky O. et al., Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study // *Neurology.* 2006.-Vol. 66(12).-P.1941-1943.
39. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events // *Cardiologia.*- 1999.- №44.- P. 627-631.
40. Rasmussen K., Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice // *Ann. Clin. Biochem.*- 2000.- Vol. 37.- P. 627-648.
41. Ronco A.M., Garrido A., Llanos M.N., Guerrero-Bosagna C., Tamayo D., Hirsch S. Effect of homocysteine, folates, and cobalamin on endothelial cell- and copper-induced LDL oxidation // *Lipids.*- 2005.- Vol. 40, №3.- P. 259-264.
42. Rowling M.G.,Schalinske K.L.Retinoid compounds activate and induce hepatic glycine N-methyltransferase in rats.// *J. Nutr.*- 2001.- Vol 131 (7).- P. 1914-1917.
43. Séguin C., Abid M.R., Spokes K.C., Schoots I.G. et al. Priming effect of homocysteine on inducible vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells // *Biomed. Pharmacother.*- 2008.-Vol. 62(6).- P-395-400.
44. Taes Y., Delanghe J., De Vriese A. et al. Creatine supplementation decreases homocysteine in an animal model of uremia // *Kidney Int.*- 2003.- Vol. 64, №4.- P. 1331-1337.

45. Tyagi N., Sedoris K.C., Steed M., et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*- 2005.- Vol. 289, №6.- P. 2649-2656 .
46. Weingaertner J., Fanghaenel J., Bienengraeber V., Gundlach K.K.H. Initial findings on teratological and developmental relationships and differences between neural tube defects and facial clefting. First experimental results // *J. of Cranio-Maxillofacial Surgery.*- 2005.- Vol. 33.- P. 297-300.
47. Yalçınkaya S., Unlüçerçi Y., Giriş M., Olgaç V., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: Protective effect of taurine // *Nutrition.* – 2009.- Vol .25(4).-P. 436-444.
48. Yang F., Tan H.-V., Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis // *Acta Physiol Sin.*- 2005.- Vol. 57, №2.- P. 103-114.
49. Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase // *Science.* – 2008.- Vol.322(5901).-P.587-590.
50. Zoccolella S., Iliceto G., deMari M., Livrea P., Lamberti P. Management of L-Dopa related hyperhomocysteinemia: catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors or B vitamins? Results from a review // *Clin. Chem. Lab. Med.*- 2007.- Vol.45(12).-P.1607-1613.

SYNDROME OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA: ETIOPATHOGENESIS AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

Postovitenko K.P., Artemchuk M.A., Pentiuk O.O., Lutsyuk M.B., Harkovenko R.V., Tertishna O.V., Zaichko N.V., Lychik G.Z., Nekrut D.O.

Vinnytsia Pirohov National Medical University, 21018, Ukraine, Vinnytsia, st. Pirohov, 56, Tel. (0432) 35-43-20. Fax: (0432) 67-01-91, 35-05-63, E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Here are discussed contemporary data which are connected with metabolism of homocystein (HCy), regulation of activity of HCy-metabolized enzymes and their new role - participation in the synthesis of H₂S. Also, are indicated causes of occurrence of hyperhomocysteinemia (HHCy), relating of this syndrome with the reception of medicines, cardiovascular and other kinds of pathologies. It is shown, that the possible pathogenetic mechanisms of action HHCy are hypomethylation, oxidative stress and changes in the expression of certain genes. Conclusion – it is necessary to attract

doctors' attention to the problem of diagnosing, prevention and treatment of diseases which are associated with syndrome HHCy.

Key words: hyperhomocysteinemia, hyper- and hypohomocysteinemic drugs.