

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(2)-28

УДК: 616.153.478

## ГІПОГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Луцюк М. Б., Заїчко Н. В., Некрут Д. О., Артемчук М. А., Постовітенко К. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: ilchdaria@gmail.com

Статтю отримано 19 лютого 2024 р.; прийнято до друку 22 березня 2024 р.

**Анотація.** Метою роботи було систематизувати сучасну наукову інформацію щодо етіології і механізмів розвитку гіпогомоцистеїнемії, аргументувати її можливу роль у патології та доцільність корекції низького рівня гомоцистеїну. Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 2012-2023 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку в наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar. Гіпогомоцистеїнемія є метаболічним розладом, що виявляється у 0,5-1% населення, і має генетично-детермінований або набутий характер. До визнаних чинників гіпогомоцистеїнемії належить мутація гена NFE2L2, а серед набутих причин відзначається прийом високих доз вітамінів та мікроелементів з гіпогомоцистеїнемічною дією, насамперед вітамінів B6, B9, B12. Гіпогомоцистеїнемію можуть викликати такі чинники, як аліментарний дефіцит метіоніну, N-ацетилцистеїн, інсулін, вагітність, коронавірусна хвороба, але часто цей розлад має ідіопатичний характер. Біохімічні механізми розвитку гіпогомоцистеїнемії включають надмірну активацію метилтрансферазних реакцій, підвищення потреби у гомоцистеїні та цистеїні за умов посиленого споживання глутатіону, підвищення активності процесів транссульфування за участі цистатіонін-бета-синтази, відокремлення гомоцистеїну від білків крові та посилення його екскреції із сечею. Клінічна значущість гіпогомоцистеїнемії зумовлена зниженням чисельних фізіологічних функцій гомоцистеїну, що спричиняє зниження здатності реагувати на оксидативний стрес та певні види токсинів, підвищує ризик розвитку ідіопатичної периферійної нейропатії, хвороб Паркінсона та Альцгеймера. Спеціальних підходів до профілактики і корекції гіпогомоцистеїнемії поки не існує, що свідчить про перспективність подальших досліджень цього метаболічного феномену та розробки нових фармакотерапевтичних підходів.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, гіпогомоцистеїнемія, метаболізм, патологічні стани, корекція.

### Вступ

Біологічну роль гомоцистеїну та порушення його обміну активно вивчають упродовж останніх десятиріч, попри це й досі залишається багато дискусійних та відкритих питань. Більшість наявних досліджень присвячена проблемі гіпергомоцистеїнемії як самостійного чинника розвитку широкого спектра патологічних станів та захворювань (оксидативного стресу, атеросклерозу, серцево-судинної патології, цереброваскулярних захворювань, хронічної хвороби нирок, захворювань печінки, онкологічних процесів тощо) з акцентом на "шкідливу дію" високих рівнів гомоцистеїну та розробку шляхів корекції асоційованих з ним порушень [20, 26, 31, 32].

Основні молекулярні ефекти гомоцистеїну пов'язані з його відновлювальними властивостями (зокрема, він відновлює дегідроаскорбінову кислоту в аскорбінову), участю в тиол-дисульфідному обміні та гомоцистеїнуванні протеїнів, регуляції суперважливого процесу метилювання за участі чисельних метилтрансфераз [17]. Гомоцистеїн є не лише реакційно здатним інтермедіатом метіоніну, а й відіграє важливу фізіологічну роль у синтезі біологічно активних сірковмісних речовин (цистеїну, таурину, глутатіону, гідроген сульфід, гомоцистеїнової кислоти); рибосомальному синтезі білків; безпосередній регуляції функціональної активності багатьох ензимів, рецепторів (NMDA-рецепторів нейронів тощо) [25], ядерних білків та транскрипційних факторів [6]. У зв'язку із цим виникає питання - які наслідки для організму може мати над-

мірне зниження рівня гомоцистеїну, у тому числі на тлі цілеспрямованої корекції стану гіпергомоцистеїнемії. Слід зазначити, що порівняно з гіпергомоцистеїнемією феномен гіпогомоцистеїнемії в популяції зустрічається зрідка і є менш описаним в літературі. Однак в останні роки інтерес до патогенетичної ролі низького рівня гомоцистеїну і потенційної доцільності його корекції істотно посилюється [13, 27], тому наявна інформація з проблеми потребує окремого аналізу та узагальнення.

Метою роботи було систематизувати сучасну наукову інформацію щодо етіології і механізмів розвитку гіпогомоцистеїнемії, аргументувати її можливу роль у патології та доцільність корекції низького рівня гомоцистеїну.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 2012-2023 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку в наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами "homocysteine", "hypohomocysteinemia", "low homocysteine level".

### Результати. Обговорення

Гомоцистеїн (англ. *homocysteine*, загальнозвичиване скорочення - *Hcy*) є непротеїногенною сульфгідрильною амінокислотою (2-аміно-4-меркаптобутанова кислота), що виявляє сильні відновні властивості та високу

біологічну активність [17, 26, 31]. Головним джерелом гомоцистеїну в організмі людини та вищих тварин слугує незамінна сірковмісна амінокислота L-метіонін, хоча невеликі кількості гомоцистеїну також можуть потрапляти в організм з їжею у вигляді низькомолекулярних дисульфідів та аддуктів з протеїнами. Метаболізм гомоцистеїну відбувається майже в усіх органах і тканинах, однак найбільш активно проходить у печінці, нирках та головному мозку. У процесі внутрішньоклітинного обміну близько 2% гомоцистеїну знов перетворюється на метіонін (*шлях реметилування*), до 80% гомоцистеїну перетворюється у L-цистеїн (*шлях транссульфування*), близько 5-10% гомоцистеїну з клітин надходить у плазму крові і до 0,05% екскретується із сечею [17, 31, 32].

У плазмі крові гомоцистеїн перебуває у 4 формах:

- 1) вільній сульфгідрильній (*Hcy-SH*) - близько 1%;
- 2) дисульфідній - у вигляді гомоцистину (*Hcy-S-S-Hcy*) та змішаного дисульфідіу із цистеїном (*Hcy-S-S-Cys*) - до 20-30%;
- 3) циклічній - у вигляді тіолактону *Hcy* - до 0,3%;
- 4) білковозв'язаній (*Hcy-S-S-протеїн*) - до 70% [16, 26].

Сумарна кількість усіх зазначених форм становить загальний гомоцистеїн плазми крові (*tHcy*), який визначають в клінічних умовах задля оцінки обміну сірковмісних амінокислот та асоційованих з ним порушень.

Найбільш вживаним підходом до інтерпретації концентрації загального гомоцистеїну в плазмі крові є такий: рівень *tHcy* у діапазоні 5-15 мкмоль/л вважається фізіологічною нормою; гіпергомоцистеїнемія встановлюється за рівня *tHcy* вище 15 мкмоль/л (зокрема 15-30 - легка, 30-100 - середньо важка, більше 100 мкмоль/л - важка гіпергомоцистеїнемія) [4, 16, 17]. Гіпогомоцистеїнемія визначається за рівня *tHcy* менше 4-6 мкмоль/л [7, 16, 19]. В окремих роботах наявність гіпер- або гіпогомоцистеїнемії констатують на основі статистично значущих відхилень рівня *tHcy* від діапазону власної контрольної групи, навіть якщо ці коливання реєструються в межах загальноприйнятої фізіологічної норми [2]. Гіпогомоцистеїнемія в загальній популяції виявляється з частотою 0,5-1% [7].

*Гіпогомоцистеїнемія та її наслідки.* Ще у 2006 р. R. S. Lord & K. Fitzgerald [19] висловили думку, що в осіб з низьким рівнем гомоцистеїну знижується здатність реагувати на оксидативний стрес та певні види впливу токсинів. За гіпогомоцистеїнемії зростає ризик виникнення ідіопатичної периферійної нейропатії [7], хвороб Паркінсона та Альцгеймера [2].

У 2023 р. австралійська лікарка-натуропат J. Kennedy (2023), що займається лікуванням порушень обміну гомоцистеїну, навела великий перелік клінічних симптомів гіпогомоцистеїнемії, які можуть маніфестуватися непереносимістю до гістаміну, превалюванням дії естрогенів (наприклад, порушенням менструального циклу, зміною настрою), загостренням хронічних кишкових інфекцій, запамороченням, зниженим артеріальним тиском, ну-

дотою, болями голови тощо [15]. Гіпогомоцистеїнемія асоціюється з такими біохімічними змінами, як зниження коефіцієнту метилування SAM/SAH (співвідношення S-аденозилметіонін / S-аденозилгомоцистеїн) [10], зниження рівня цистеїну в плазмі крові [10, 13, 15] - сульфгідрильної амінокислоти, яка критично необхідна для синтезу головного антиоксиданту та антитоксиканту організму - глутатіону.

Гіпогомоцистеїнемію за механізмами виникнення умовно можна розділити декілька груп:

1. *Генетично-детермінована (або вроджена) гіпогомоцистеїнемія*, пов'язана з точковою мутацією гена NFE2L2, який в нормі відповідає за експресію короткоживучого фактору транскрипції NRF2. Цей транскрипційний фактор активує біля 200 генів, задіяних у захисних реакціях організму, у тому числі й ті, що залучені до синтезу глутатіону. При активації генів синтезу глутатіону зростає споживання цистеїну та відповідно його попередника - гомоцистеїну, що й зумовлює розвиток гіпогомоцистеїнемії. Наприклад, у 2017 р. було встановлено нову багатосимптомну вроджену хворобу IMDDHN або "Immunodeficiency, Developmental Delay and Hypohomocysteinemia", що виникає у дітей з точковою мутацією гена NFE2L2 [13]. Рівень *tHcy* у таких дітей коливався від 1,6 до 3,0 мкмоль/л. Лікування аскорбіновою кислотою та лютеоліном покращувало клінічну симптоматику, але не коригувало низькі рівні *tHcy* та цистеїну.

2. *Гіпогомоцистеїнемія, що виникає внаслідок гальмування синтезу гомоцистеїну.* У синтезі гомоцистеїну беруть участь метіонін та ензими: а) метіонінаденозилтрансфераза (КФ 2.5.1.6) - синтезує активний метіонін S-аденозилметіонін; б) сотні метилтрансфераз, які перетворюють S-аденозилметіонін у S-аденозилгомоцистеїн під час метилування різних субстратів; в) S-аденозилгомоцистеїнгідролаза (КФ 3.3.1.1), що забезпечує гідроліз S-аденозилгомоцистеїну з вивільненням гомоцистеїну та аденозину [26].

Серед усіх метилтрансфераз найбільший внесок в утворення гомоцистеїну (80% загального пулу) забезпечують два ензими - гуанідіноацетатметилтрансфераза (КФ 2.1.1.2) та фосфоетаноламін-N-метилтрансфераза (КФ 2.1.1.103), що синтезують креатин та холін з утворенням S-аденогомоцистеїну. Ймовірно, нокаут генів вказаних ензимів (у тварин) або гальмування їхньої активності введенням відповідно креатину, холіну, інших інгібіторів, або зниження надходження в організм метіоніну (як прекурсору гомоцистеїну) може призвести до гіпогомоцистеїнемії.

Можливість такого механізму розвитку гіпогомоцистеїнемії засвідчують такі факти. Введення креатину викликало гіпогомоцистеїнемію у лабораторних тварин-гризунів, хоча й не спричиняло такого ефекту в людей [9]. У спортсменів, які під час силових тренувань отримували дуже високі дози креатину (офіційно дозволеної в спорті харчової добавки) - по 25 г щодня протягом

перших 5 днів, а після цього 5 г/день, рівень tHcy зменшився з 12,66 мкмоль/л до 9,33 мкмоль/л ( $p=0,00$ ) [5].

Усупереч очікуванням, генетично зумовлений дефект активності S-аденозилгомоцистеїнгідролази не призводить до зниження tHcy [3]. Також не виявлено суттєвого зниження рівня гомоцистеїну при застосуванні безметіонінової дієти як у лабораторних тварин [1], так і в людей [34].

**3. Гіпогомоцистеїнемія, що виникає внаслідок підвищеної утилізації гомоцистеїну.** Добова потреба організму дорослої людини в метіоніні оцінена в 1,1 г, тому за добу в організмі дорослої людини за нормальних умов утворюється близько 1 г гомоцистеїну, до 70-80% якого за участі цистатіонін-бета-синтази (ЦБС) (КФ 4.2.1.22) вступає в реакцію транссульфування із серином з утворенням цистатіоніну. Цистатіонін за участі цистатіонін-гама-ліази (КФ 4.4.1.1) перетворюється (з тіла гомоцистеїну) та альфа-кетобутират, а з тіла серину і тіогрупи гомоцистеїну - в цистеїн. Від 2 до 7% гомоцистеїну може перетворитись у метіонін за участі метіонінсинтази (КФ 2.1.1.13). Існують також ензими, що синтезують тіолактон гомоцистеїну та гомоцистеїнову кислоту.

Гіпотетично, гіперактивація ензимів, які споживають гомоцистеїн, може призвести до гіпогомоцистеїнемії. Наприклад, ЦБС містить піридоксальфосфат (активну форму вітаміну  $B_6$ ), а активність метіонінсинтази пов'язана з фолатом (вітаміном  $B_9$ ), вітаміном  $B_{12}$  та цинком, тому навантаження організму цими вітамінами викликає активацію процесів транссульфування та реметилування і відповідно веде до зменшення рівня tHcy [2, 15]. Через наявність в молекулі ЦБС двох регуляторних субодиниць на активність ензиму може впливати багато чинників, зокрема S-аденозилметіонін, гомоцистеїн, вітамін  $B_6$ , інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди, жіночі статеві гормони, глутатіон, тироксин, сірководень, активні форми кисню, рН тощо [22, 24, 29]. Цілком очевидно, що зміна концентрації вказаних ефекторів за певних умов може спричинити розвиток гіпогомоцистеїнемії.

Потужний гіпогомоцистеїнемічний ефект високих доз вітамінів  $B_9$ ,  $B_{12}$ ,  $B_6$  є відомим і підтверджений у багатьох клінічних дослідженнях [2, 15]. За результатами власних досліджень [28], активна терапія метіонінової гіпергомоцистеїнемії вітамінно-мінеральним комплексом (із високим вмістом вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  та додаванням мікроелементів - цинку, хрому та ванадію) викликала у щурів значне зниження tHcy - до 2,4 мкмоль/л (проти 7,1 мкмоль/л в контролі), що відповідає критерію гіпогомоцистеїнемії.

Іншим прикладом може слугувати гіпогомоцистеїнемія, що виникає на ранніх стадіях інсулінзалежного цукрового діабету і пов'язана з активацією ЦБС. Виявилось, що інсулін гальмує активність ЦБС, натомість контрінсулярні гормони (глюкокортикоїди та глюкагон) є активаторами цього ензиму [29, 35]. Очевидно тому, при лікуванні цукрового діабету інсуліном може підвищуватись рівень гомоцистеїну [23]. Регуляторні ефекти зазначе-

них гормонів реалізуються на рівні транскрипції гена ЦБС через вплив на промотор 1b [29]. Відмічено, що гіпогомоцистеїнемія виникає у щурів зі стрептозоточинним діабетом та у щурів, які перебувають на дефіцитній за цинком дієті, а також спостерігається у парноногих тварин як результат часткового голодування [12, 14]. Це явище також може пояснюватись зростанням активності ЦБС за умов дефіциту інсуліну та підвищеної продукції контрінсулярних гормонів. Цікаво, що у підлітків з анорексією гіпогомоцистеїнемії не спостерігалось [21], проте роль гомоцистеїну в механізмах голодування та виходу з цього стану потребує окремих досліджень.

Це одним чинником гіпогомоцистеїнемії може слугувати введення речовин, які підвищують утилізацію гомоцистеїну за рахунок відокремлення його від білків плазми крові і як наслідок - підвищення екскреції з сечею. Наприклад, таким ефектом володіє N-ацетилцистеїн. У волонтерів одноразовий прийом N-ацетилцистеїну натще в дозі 0,1 г/кг маси тіла спричинив зниження рівня tHcy до 2,4 мкмоль/л (порівняно з 7,1 мкмоль/л в контролі), що поєднувалось зі зниженням коефіцієнту метилування SAM/SAH (з 6 до 5) та зменшенням вмісту плазмового цистеїну [10]. Через здатність знижувати рівень гомоцистеїну N-ацетилцистеїн застосовують у пацієнтів з атеросклерозом та його ускладненнями [11].

**4. Ідіопатична гіпогомоцистеїнемія.** Доволі часто гіпогомоцистеїнемія виявляється випадково і причину її з'ясувати не вдається. Наприклад, серед 1400 клієнтів відомої в США лабораторії Metametrix у 13,7% осіб була виявлена гіпогомоцистеїнемія (рівень tHcy <4 мкмоль/л) [19], причину якої не знайшли. У 2012 р. опубліковано унікальне за кількістю обстежених осіб дослідження: серед 37442 відвідувачів лікарень штату Орегон (США) гіпогомоцистеїнемія нижче 6 мкмоль/л була виявлена у 210 осіб (0,56%) [7], при цьому причина зниження tHcy не була встановлена. Серед пацієнтів з гіпогомоцистеїнемією у 41% особи діагностовано ідіопатичну периферійну нейропатію. Введення метіоніну, метилфолату та S-аденозилметіоніну призвело до нормалізації tHcy (з 3,6 до 7,9 мкмоль/л) і практично повного одужання пацієнтів, що свідчить про вірогідний патогенетичний зв'язок між нейропатією та гіпогомоцистеїнемією [7].

**5. Гіпогомоцистеїнемія вагітних.** При вагітності може спостерігатись значне зменшення рівня гомоцистеїну в окремих здорових жінок [33], що вірогідно пов'язано з розвитком у них гіпоальбумінемії. Зауважимо, що з-поміж усіх білків плазми крові саме альбумін здатен зв'язувати найбільшу кількість гомоцистеїну з утворенням дисульфідів "альбумін-S-S-гомоцистеїн" з прогнозованою біологічною активністю цієї сполуки [8, 18]. Значення гіпогомоцистеїнемії при вагітності та в постанальному періоді є доцільним для подальшого вивчення.

**6. Гіпогомоцистеїнемія, індукована COVID-19.** Нещодавно було показано, що у пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігалось зниження рівня гомоцистеї-

ну в плазмі крові (в 5,2 рази порівняно із здоровими волонтерами) [30]. Автори припускають, що гіпогомоцистеїнемія на тлі коронавірусної хвороби зумовлена підвищеною потребою у глутатіоні, синтез якого забезпечується цистеїном і відповідно гомоцистеїном.

*Підходи до корекції гіпогомоцистеїнемії.* Виникає логічне питання - чи потребує корекції гіпогомоцистеїнемія і які засоби для цього обрати? За нечисленними даними літератури, для корекції гіпогомоцистеїнемії рекомендують застосовувати метіонін та /або речовини, що метаболічно пов'язані з обміном сірковмісних амінокислот, наприклад, таурин, ліпоєву кислоту, S-аденозилметіонін, метилфолат і, як не парадоксально, N-ацетилцистеїн (очевидно, як донор цистеїну) [6, 19, 27].

Цілком очевидно, що низький рівень гомоцистеїну, індукований застосуванням високих доз вітамінів групи В, мікроелементних комплексів або інших метаболічних коректорів (N-ацетилцистеїну, креатину, холіну тощо), може нормалізуватись за відміни вказаних препаратів. Так, особам похилого віку із зниженим рівнем гомоцистеїну рекомендують обмежене вживання препаратів, що містять вітаміни з гіпогомоцистеїнемічною дією (вітаміни В6, В9 та В12) [2]. Практичні лікарі, що займаються лікуванням гіпогомоцистеїнемії, індукованої введенням вітамінних препаратів чи іншими чинниками, для лікування та профілактики зниження гомоцистеїну рекомендують введення метіоніну та застосування дієт, багатих на метіонін [15]. У хворих на цукровий діабет явище гіпогомоцистеїнемії може зменшуватись при введенні інсуліну [35].

Гіпотетично, за генетично-детермінованої гіпогомоцистеїнемії (і, можливо, в інших випадках) доцільно було б швидко і надійно поповнювати пул ендogenous гомоцистеїну за допомогою препаратів, які містять екзогенний гомоцистеїн чи його похідні, адже метаболізм екзогенного метіоніну в клітинах до гомоцистеїну потребує певного часу і, крім того, виникає питання щодо опти-

мального дозового режиму цієї амінокислоти у пацієнтів з гіпогомоцистеїнемією. Досвід застосування власне гомоцистеїну чи його похідних, які в організмі швидко перетворюються у цю сульфгідрильну амінокислоту (наприклад, тіолактон гомоцистеїну, гомоцистин), з метою корекції гіпогомоцистеїнемії та асоційованих з нею порушень сьогодні відсутній.

Отже, проблема гіпогомоцистеїнемії та її корекції дуже мало досліджена і відкриває перспективи для нових наукових досліджень у галузях охорони здоров'я та біології.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпогомоцистеїнемія є метаболічним феноменом, який виявляється у 0,5-1% населення, і має вроджений або набутий характер. До генетично-детермінованих чинників гіпогомоцистеїнемії належить мутація гена NFE2L2, а серед набутих причин найбільш вагомим є прийом високих доз вітамінів та мікроелементів з гіпогомоцистеїнемічним ефектом (особливо вітамінів В6, В9, В12). У більшості випадків головною причиною гіпогомоцистеїнемії є активація процесів елімінації гомоцистеїну.

2. Розвиток гіпогомоцистеїнемії пов'язують з такими біохімічними механізмами, як надмірна активація метилтрансферазних реакцій, підвищення потреби у гомоцистеїні та цистеїні за умов посиленого споживання глутатіону, гіперактивація процесів транссульфурування, посилення екскреції гомоцистеїну із сечею.

3. Клінічна значущість гіпогомоцистеїнемії зумовлена порушенням фізіологічних функцій гомоцистеїну та розвитком асоційованих із цим патологічних станів.

Розробка спеціальних підходів до профілактики й корекції цього метаболічного розладу є важливим та перспективним напрямком подальших досліджень.

## Список посилань - References

- [1] Aissa, A. F., Tryndyak, V., de Conti, A., Melnyk, S., Gomes, T. D. U. H., Bianchi, M. L. P., ... & Pogribny, I. P. (2014). Effect of methionine-deficient and methionine-supplemented diets on the hepatic one-carbon and lipid metabolism in mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(7), 1502-1512. doi: 10. 1002/mnfr. 201300726
- [2] Bae, J. B., Han, J. W., Song, J., Lee, K., Kim, T. H., Kwak, K. P., ... & Kim, K. W. (2021). Hypohomocysteinemia may increase the risk of dementia and Alzheimer's disease: A nation wide population-based prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 40(7), 4579-4584. doi: 10. 1016/j. clnu
- [3] Baric, I., Fumic, K., Glenn, B., Cuk, M., Schulze, A., Finkelstein, J. D., ... & Mudd S. H. (2004). S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101(12), 4234-4239. doi: 10. 1073/pnas. 0400658101
- [4] Behling, A. (2019). *Managing homocysteine levels using diet and supplements*. DaVinci Laboratories. URL: <https://blog.davincilabs.com/blog/managing-homocysteine-levels-using-diet-and-supplements>
- [5] Bereket-Yucel, S. (2015). Creatine supplementation alters homocysteine level in resistance trained men. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 55(4), 313-319.
- [6] Capatina, N., Burton, G. J., & Yung, H. W. (2022). Elevated homocysteine activates unfolded protein responses and causes aberrant trophoblast differentiation and mouse blastocyst development. *Physiological Reports*, 10(18), e15467. doi: 10.14814/phy2.15467
- [7] Cullen, C. E., Carter, G. T., Weiss, M. D., Grant, P. A., & Saperstein, D. S. (2012). Hypohomocysteinemia: a potentially treatable cause of peripheral neuropathology? *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 23(1), 59-65. doi: 10. 1016/j. pmr. 2011. 11. 001
- [8] Coppo, L., Scheggi, S., DeMontis, G., Priora, R., Frosali, S., Margaritis, A., ... & Simplicio, P. D. (2023). Does Risk of Hyperhomocysteinemia Depend on Thiol-Disulfide Exchange Reactions of Albumin and Homocysteine? *Antioxidants & Redox Signaling*, 38(13-15), 920-958. doi: 10.1089/ars.2021.0269
- [9] Deminice, R., & Rosa, F. T. (2016). Creatine supplementation decreased homocysteine plasma levels in rats but not humans: A critical review with meta-analysis. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, (3), 50-57. doi: 10. 1016/j.jnim. 2016.

01. 001
- [10] Doshi, S., McDowell, I., Goodfellow, J., Stabler, S., Boger, R., Allen, R., ... & Moat S. (2005). Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocysteinemia. *Metabolism*, 54(3), 351-360. doi: 10.1016/j.metabol.2004.09.015
- [11] Hildebrandt, W., Sauer, R., Bonaterra, G., Dugi, K. A., Elder, L., & Kinscherf, R. (2015). Oral N-acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentrations regardless of lipid or smoking status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(5), 1014-1024. doi: 10.3945/ajcn.114.101964
- [12] Hong, K. H., Keen, C. L., Mizuno, Y., Johnston, K. E., & Tamura, T. (2000). Effects of dietary zinc deficiency on homocysteine and folate metabolism in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(3), 165-169. doi: 10.1016/s0955-2863(99)00089-3
- [13] Huppke, P., Weissbach, S., Church, J. A., Schnur, R., Krusen, M., Dreha-Kulaczewski, S., ... & Gartner J. (2017). Activating de novo mutations in NFE2L2 encoding NRF2 cause a multisystem disorder. *Nature Communications*, 8(1), 818. doi: 10.1038/s41467-017-00932-7
- [14] Jing, M., Rech, L., Wu, Y., Goltz, D., Taylor, C. G., & House, J. D. (2015). Effects of Zinc Deficiency and Zinc Supplementation on Homocysteine Levels and Related Enzyme Expression in Rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, (30), 77-82. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.10.013
- [15] Kennedy, J. (2023). High & Low Homocysteine. *Naturopath*. URL: <https://joannekenedy.com.au/high-homocysteine-naturopath-sydney/>
- [16] Koklesova, L., Mazurakova, A., Samec, M., Biringer, K., Samuel, S. M., Busselberg, D., ... & Golubnitschaja, O. (2021). Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA Journal*, (12), 477-505. doi: 10.1007/s13167-021-00263-0
- [17] Kumar, A., Palfrey, H. A., Pathak, R., Kadowitz, P. J., Gettys, T. W., & Murthy, S. N. (2017). The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism*, (14), 78. doi: 10.1186/s12986-017-0233-z
- [18] Lee, J. A., Kim, D. H., Yu, S. J., Oh, D. J., & Yu, S. H. (2006). Association of serum albumin and homocysteine levels and cardio-ankle vascular index in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 21(1), 33-38. doi: 10.3904/kjim.2006.21.1.33
- [19] Lord, R. S., & Fitzgerald, K. (2006). *Significance of Low Plasma Homocysteine*. USA: Metamatrix Laboratory Department of Science and Education. URL: <http://www.peirsoncenter.com/uploads/6/0/5/5/6055321/significance-of-low-plasma-homocysteine.pdf>
- [20] Morris, A. A., Kozich, V., Santra, S., Andria, G., Ben-Omran, T. I. M., Chakrapani, A. B., ... & Chapman, K. A. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(1), 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
- [21] Moyano, D., Vilaseca, M. A., Artuch, R., Valls, C., & Lambruschini, N. (1998). Plasma total-homocysteine in anorexia nervosa. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(3), 172-175. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600530
- [22] Nandi, S. S., & Mishra P. K. (2017). H2S and homocysteine control a novel feedback regulation of cystathionine beta synthase and cystathionine gamma lyase in cardiomyocytes. *Scientific Reports*, 7(1), 3639. doi: 10.1038/s41598-017-03776-9
- [23] Nieman, K. M., & Schalinske, K. L. (2011). Insulin administration abrogates perturbation of methyl group and homocysteine metabolism in streptozotocin-treated type 1 diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(3), E560-E565. doi: 10.1152/ajpendo.00105.2011
- [24] Niu, W. N., Yadav, P. K., Adamec, J., & Banerjee R. (2015). S-glutathionylation enhances human cystathionine β-synthase activity under oxidative stress conditions. *Antioxidants & Redox Signaling*, 22(5), 350-361. doi: 10.1089/ars.2014.5891
- [25] Olney, J. W., Price, M. T., Salles, K. S., Labruyere, J., Ryerson, R., Mahan, K., & Samson, L. (1987). L-homocysteic acid: an endogenous excitotoxic ligand of the NMDA receptor. *Brain Research Bulletin*, 19(5), 597-602. doi: 10.1016/0361-9230(87)90077-3
- [26] Pentiuk, O. O., Lutsiuk, M. B., Andrushko, I. I., & Postovitenko, K. P. (2003). Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології [Homocysteine metabolism and its role in pathology]. *Український біохімічний журнал - Ukrainii Biokhimiicheskii Zhurnal*, 75(1), 5-17.
- [27] Pizzorno, J. (2014). Homocysteine: Friend or Foe? *Integrative medicine* (Encinitas, Calif.), 13(4), 8-14.
- [28] Postovitenko, K. P., Pentiuk, O. O., Lutsiuk, M. B., Prizimirskaia, T. V., Artrmchuk, M. A., Andrushko, I. I., ... & Chornopyschuk, O. L. (2005). Біохімічні зміни в крові, печінці та нирках при експериментальній гіпергомоцистеїнемії за її лікування вітамінами та вітамінно-мінеральним комплексом [Biochemical changes in the blood, liver and kidneys in experimental hyperhomocysteinaemia during its treatment with vitamins and vitamin-mineral complex]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University*, 9(2), 222-227.
- [29] Ratnam, S., Maclean, K. N., Jacobs, R. L., Brosnan, M. E., Kraus, J. P., & Brosnan J. T. (2002). Hormonal Regulation of Cystathionine Beta-Synthase Expression in Liver. *Journal of Biological Chemistry*, 277(45), 42912-42918. doi: 10.1074/jbc.M206588200
- [30] Salman, M. S, Iqbal J. Alassadi, I. J., & Ahmed, A. K. (2022). Study Significance of Low Plasma Homocysteine or Hypohomocysteinemia and Some Parameter to Syndrome Associated with COVID-19 in Basrah City, Iraq. *Asian Journal of Water, Environment and Pollution*, 19(3), 103-107. doi: 10.3233/AJW220046
- [31] Selhub, J. (1999). Homocysteine metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 19, 217-246. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.217
- [32] Smulders, Y. M., & Blom, H. J. (2011). The homocysteine controversy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), 93-99. doi: 10.1007/s10545-010-9151-1
- [33] Walker, M. C., Smith, G. N., Perkins, S. L., Keely, E. J., & Garner, P. R. (1999). Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 180(3, 1), 660-664. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70269-3
- [34] Ward, M., McNulty, H., Pentieva, K., McPartlin, J., Strain, J. J., Weir, D. G., & Scott, J. M. (2000). Fluctuations in Dietary Methionine Intake Do Not Alter Plasma Homocysteine Concentration in Healthy Men. *The Journal of Nutrition*, 130(11), 2653-2657. doi: 10.1093/jn/130.11.2653
- [35] Wijekoon, E. P., Brosnan, M. E., & Brosnan, J. T. (2007). Homocysteine metabolism in diabetes. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1175-1179. doi: 10.1042/BST0351175

#### **HYPHOMOCYSTEINEMIA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)**

**Lutsyuk M. B., Zaichko N. V., Nekrut D. O., Artemchuk M. A., Postovitenko K. P.**

**Annotation.** The purpose of the work was to systematize modern scientific information on the etiology and mechanisms of development of hypohomocysteinemia, to argue its possible role in pathology and the expediency of correcting a low level of homocysteine. The

*analysis and generalization of the results of scientific research for the years 2012-2023, selected on the basis of information search in the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar, was carried out. Hypohomocysteinaemia is a metabolic disorder that occurs in 0.5-1% of the population and is genetically determined or acquired. Recognised causes of hypohomocysteinaemia include a mutation of the NFE2L2 gene, and acquired causes include high doses of vitamins and trace elements with hypohomocysteinemic effects, primarily vitamins B6, B9, B12. Hypohomocysteinaemia can be caused by factors such as nutritional deficiency of methionine, N-acetylcysteine, insulin, pregnancy, and coronavirus disease, but this disorder is often idiopathic. The biochemical mechanisms of hypohomocysteinemia include excessive activation of methyltransferase reactions, increased need for homocysteine and cysteine in the face of increased glutathione intake, increased activity of transsulfuration processes involving cystathionine beta-synthase, separation of homocysteine from blood proteins and increased urinary excretion. The clinical significance of hypohomocysteinemia is due to a decrease in numerous physiological functions of homocysteine, which leads to a reduced ability to respond to oxidative stress and certain types of toxins, and increases the risk of developing idiopathic peripheral neuropathy, Parkinson's and Alzheimer's diseases. There are no special approaches to the prevention and correction of hypohomocysteinaemia, which indicates the prospects for further research into this metabolic phenomenon and the development of new pharmacotherapeutic approaches.*

**Keywords:** homocysteine, hypohomocysteinaemia, metabolism, pathological conditions, correction.

---