

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(16)

2016 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.16.  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 200 экз.  
Усл. печ. л. 17,25. Уч.-изд. л. 8,7.  
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии  
человека»  
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.  
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.пс.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надзыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

## Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклаев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

## Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2016

№ 2(16)

2016

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

**Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- О.А. Сердюкова, М.Г. Шитикова, О.В. Пархоменко, Е.В. Бредихина**  
Современные аспекты патогенеза и клиники атопического дерматита 5
- Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец**  
Клинические аспекты гипергомоцистеинемии 12
- Ю.И. Ярец**  
Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности 21

**Медико-биологические проблемы**

- Л.И. Ляско, Е.В. Воронцова, Ю.З. Артамонова**  
Методы коррекции симптомов психической дезадаптации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период 35
- В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, А.Е. Силин**  
Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1, BRCA2 и CHEK2 40
- А.С. Портянко, К.Г. Рукша, П.А. Перевощиков, С.Н. Русак М.Ю. Малько, Ю.В. Горгун**  
Экспрессия различных посттрансляционных модификаций С-концевой последовательности  $\alpha$ -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника 48
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева**  
Распространенность соматических мутаций генов JAK2 и CALR в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями 56
- А.А. Чешик, И.В. Вейалкин, А.В. Рожко**  
Заболеваемость лейкозами в Республике Беларусь 62

**Клиническая медицина**

- Л.С. Ковальчук, Л.П. Ковальчук**  
Медицинский озон в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 70

**Reviews and problem articles**

- O.A. Serdyukova, M.G. Shitikova, O.V. Parkhomenko, E.V. Bredikhina**  
Modern aspects of the pathogenesis and clinics of atopic dermatitis
- E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**  
The clinical aspects of hyperhomocysteinemia
- Y. Yarets**  
Acute and chronic wound healing: the peculiarities of pathogenesis

**Medical-biological problems**

- L. Lyasko, E. Vorontsova, Y. Artamonova**  
Correction methods of mental dysadaptation symptoms within liquidators of Chernobyl accident in a long-term period
- V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin**  
Clinico-morphological features of breast cancer in patients with germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations
- A. Portyanko, K. Ruksha, P. Peravoshchykay, S. Rusak, M. Malko, J. Gorgun**  
Expression of different posttranslational modifications of the C-terminal sequence of  $\alpha$ -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases
- A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva**  
The prevalence of JAK2 and CALR somatic gene mutations within the group of patients with chronic myeloproliferative diseases
- A.A. Cheshik, I.V. Veyalkin, A.V. Razhko**  
Leukemia incidence rates in the Republic of Belarus

**Clinical medicine**

- L.S. Kovalchuk, L.P. Kovalchuk**  
Medical ozone in the rehabilitative treatment of patients with coronary heart disease

- О.В. Мурашко, О.К. Доронина, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко**  
Анализ показателей цитокинов при лечении кистозных доброкачественных опухолей яичников 78
- Н.А. Некрасова, Е.Л. Товажнянская, Г.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**  
Некоторые аспекты эндотелиальной дисфункции у пациентов молодого возраста со спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточностью 85
- Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик**  
Узловая патология у детей Гомельской области по данным скрининга 91
- Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Синицын**  
Трехлетний анализ клинико-функциональных результатов имплантаций интрастромальных колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом 96
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, В.Д. Селькина, М.Г. Русаленко**  
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы как дополнительные ранние маркеры развития метаболического синдрома 101
- А.В. Селицкий, О.П. Кезля, Д.И. Карпович, Н.Л. Курьян**  
Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости 109

**Обмен опытом**

- О.В. Готько, Л.А. Державец**  
Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников 116
- Л.А. Квиткевич, М.А. Назарова, А.Н. Стожаров, А.Р. Аветисов**  
Итоги работы и перспективы развития кафедры радиационной медицины и экологии. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС 124

**O.V. Murashko, O.K. Doronina, Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko**  
The analysis of cytokine indices in the treatment of benign cystic ovarian tumors

**N. Nekrasova, E. Tovazhnyanskaya, G. Galinovskaya, A. Tsukanov**  
Some aspects of endothelial dysfunction within the patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency

**G.D. Panasyuk, M.L. Luschik**  
Nodular goiter in children Gomel region according to screening

**N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva, M.V. Sinitsyn**  
The three-year analysis of clinical and functional results of intrastromal MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus

**I.G. Savasteeva, Y.I. Yarets, V.D. Selkina, M.G. Rusalenko**  
Nonalcoholic fatty liver and pancreas disease as additional early markers of the development of the metabolic syndrome

**A.V. Sialitski, O.P. Kezlja, D.I. Karpovich, N.L. Kuryan**  
Modern opportunities and prospects of diagnosis of vascular disorders of complex segmentary and irregular fractures of tibial bone

**Experience exchange**

**O.V. Gotko, L.A. Derzhavets**  
New features of laboratory assessment of the risk of tumor progression in ovarian cancer

**L.A. Kvitkevich, M.A. Nazarova, A.N. Stozharov, A.R. Avetisov**  
Work results and development prospects of the department of radiation medicine and ecology. On the 30th anniversary of the Chernobyl disaster

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Гомоцистеин является промежуточным звеном в синтезе метионина, одной из незаменимых аминокислот в организме. Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови вызывает неблагоприятные воздействия на эндотелий сосудов и тромбообразование. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является важным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза, облитерации и тромбоза вен и артерий, причиной развития осложнений беременности и формирования пороков развития плода.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, невынашивание, гестоз, пороки развития плода, обзор, тромбообразование, гипергомоцистеинемия

### Введение

Геномное здоровье человека – фундамент психического, соматического и репродуктивного здоровья человека. Оно программируется в период созревания половых клеток и на ранних этапах индивидуального развития. Установлено, что активность генов на протяжении жизни человека зависит от взаимодействия с другими генами, от внешней среды и от генетических механизмов регуляции генной активности. Мир стоит на пороге рождения молекулярной медицины – науки, которая занимается диагностикой, лечением и профилактикой наследственных и ненаследственных болезней на геномном уровне, обеспечивая индивидуальное лечение. В настоящее время доказана связь не только наследственных, но и практически всех заболеваний с генами человека. При наследственных болезнях наблюдается дефект гена, а при других заболеваниях – нарушение регуляции экспрессии гена [1]. С начала 1990 годов уделяется пристальное внимание проблеме ГГЦ. Однако в отечественной литературе вопросы механизма развития ГГЦ, ее влияния на сосудистую стенку и систему гемостаза, а также возможную связь с другими нарушениями обмена, освещены недостаточно [1].

Частота выявления ГГЦ в общей популяции составляет около 5%. Этот показа-

тель достигает 13-47% среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Повышение уровня ГЦ более 15 мкмоль/л повышает риск расстройств кровообращения в 3 раза. Увеличение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л увеличивает риск ИБС в той же степени, что и возрастание уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л, увеличивая риск атеросклеротического поражения сосудов на 80%. При увеличении уровня ГЦ на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта на 20%. В 1993 году было выявлено, что ГГЦ является одним из факторов риска развития венозных тромбозов у лиц моложе 40 лет [2].

Причины нарушения обмена ГЦ бывают генетически детерминированные и приобретенные. К первым относятся генетические дефекты, которые приводят к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм этой аминокислоты. В основном имеются данные о частоте встречаемости дефектов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Существуют гетерозиготные и гомозиготные формы генетических дефектов. Гомозиготные формы встречаются в 1 случае на 355 000 человек и могут быть связаны с другими врожденными аномалиями, сопровождаются высоким уровнем ГГЦ. При гомозиготном дефекте MTHFR отмечают преждевременное поражение сосудистой

стенки, развитие тромбозов и поражение нервной системы. В различных популяциях частота аллеля MTHFR C677T колеблется в среднем от 5% у чернокожих африканцев и аборигенов Австралии и Шри-Ланки до 20% у азиатов и 32-40% у европейцев. Частота гомозиготности составляет 10-12%, а гетерозиготности – около 40% европейской расы. Возникновению ГГЦ способствует ряд приобретенных факторов. Главными из них являются концентрация и активность ферментов, обеспечивающих метаболизм ГЦ, а также функция почек, от которой зависит не только выведение, но и метаболизм ГЦ. К приобретенным причинам ГГЦ относится недостаток поступления с пищей витаминов –  $V_{12}$ ,  $V_6$ , флавина и фолиевой кислоты, которая является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла. Именно недостаток фолатов сильнее всего повышает уровень ГЦ. Предрасполагают к повышению уровня ГЦ недоедание и нерациональное питание [2]. Повышенную склонность к ГГЦ имеют курящие. Курение более 20 сигарет в сутки увеличивает концентрацию ГЦ на 20% выше нормы. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день, уровень ГЦ на 2-3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе. Есть данные о том, что умеренное количество алкоголя способствует снижению уровня ГЦ, в то время как у лиц с хроническим алкоголизмом содержание ГЦ в 2 раза выше. Это происходит не только за счет уменьшения содержания  $V_6$ , но также вследствие снижения активности печеночных ферментов, участвующих в обмене ГЦ [3].

Повышение содержания ГЦ в крови возникает при ряде заболеваний. На метаболизм ГЦ оказывает влияние нарушение функции почек, что связано со снижением экскреции креатинина и ГЦ, нарушением окисления ГЦ до углекислого газа и сульфатов в клетках почек, увеличением экскреции фолатов. ГГЦ объясняется распространенностью сосудистых поражений при гипотиреозе. Уровень ГЦ высок у больных  $V_{12}$ -дефицитной анемией, артериальной гипертензией, псориазом, системными аутоиммунными заболеваниями (си-

стемной красной волчанкой и др.), а также при лимфобластном лейкозе, ревматоидном артрите, сахарном диабете 1 и 2 типов, раке молочной железы, яичников и поджелудочной железы. Предполагается, что клетки злокачественных новообразований не способны к утилизации ГЦ [3].

Применение некоторых лекарственных препаратов также ведет к ГГЦ. К таким препаратам относятся противосудорожные средства, метотрексат, метилпреднизолон, теофиллин, блокаторы  $H_2$ -рецепторов, эстроген-содержащие контрацептивы, диуретики при длительном применении, наркоз закисью азота [3,4].

В норме концентрация общего ГЦ натощак составляет 5-15 мкмоль/л. До полового созревания у мальчиков и девочек она примерно одинакова (5 мкмоль/л), возрастая в пубертатном периоде до 6-7 мкмоль/л. В течении жизни средний уровень увеличивается на 3-5 мкмоль/л. Это связано с изменением функции почек и других физиологических процессов, влияющих на обменные процессы в организме. В возрасте 40-42 года у мужчин и женщин разница в концентрации ГЦ составляет 2 мкмоль/л, со средним значением около 11 и 9 мкмоль/л. Межполовые различия связаны с большей мышечной массой у мужчин, так как ее формирование связано с синтезом ГЦ. Это также может быть следствием действия половых гормонов. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрациями ГЦ и эстрадиола у женщин в постменопаузе. При наличии факторов риска, способствующих развитию ГГЦ, уровень ГЦ 10 мкмоль/л следует считать пограничным [5]. До 10% населения имеют умеренную (15-30 мкмоль/л), приблизительно 1% – среднюю (30-100 мкмоль/л) и 0,02% – тяжелую (более 100 мкмоль/л) ГГЦ в зависимости от популяции [5].

### **Обмен ГЦ**

ГЦ является небелковой сульфгидрильной аминокислотой и синтезируется из незаменимой аминокислоты метионин, которая поступает в организм человека с пищей в форме животных белков. В организ-

ме ГЦ существует в двух формах: внутриклеточной (восстановленной) и внеклеточной (окисленной). Окисленная форма составляет 98-99% всего ГЦ плазмы. В плазме 1% ГЦ циркулирует в виде свободного тиола; 70-80% связаны дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно с альбумином; оставшиеся 20-30% комбинируются друг с другом, образуя димер-ГЦ, либо с другими тиолами, имеющими в своем составе цистеин, образуя смешанный дисульфид гомоцистеин – цистеина. ГЦ в крови человека связан в основном с гемоглобином (0,6%), сывороточным альбумином (0,36%), гамма-глобулином (0,36%). Другие сывороточные белки (липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), фибриноген, трансферрин, антитрипсин) связывают от 0,04 до 0,1% общего ГЦ [6].

ГЦ образуется во всех органах и тканях, но детоксикация его происходит главным образом в печени и почках. Инактивация токсического действия ГЦ в основном осуществляется: во-первых, путем реметилирования в метионин с помощью витамин-независимой бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы, а также метионинсинтетазы и МТНFR в присутствии витамина В<sub>12</sub> и метилентетрагидрофолата; во-вторых, путем транссульфирования (кофактор витамина В<sub>6</sub>). Основной путь инактивации в печени и почках происходит в результате транссульфирования с серином. В сосудистой системе кожи осуществляется только реметилирование. При высоких уровнях ГЦ в крови он выводится почками. Инактивация токсичности ГЦ осуществляется также связыванием его с белками плазмы – альбумином, гемоглобином, ЛПВП и ЛПНП. ЛПВП в клетках эндотелия снижают содержание гомоцистеина-тиолактона посредством гидролизующего действия. ГЦ более активен, чем цистеин, поэтому легко его замещает в белках. Цистеин в физиологических концентрациях не вытесняет ГЦ из белков. ГЦ в сочетании с гиперцистеинемией производит нейротоксическое действие. Низкое содержание цистеина в крови при-

водит к нарушению функции почек, печени, мышечной системы и кожи, вызывает задержку физического и умственного развития, депигментацию волос и повышенную сонливость. Метаболические реакции обмена ГЦ происходят внутриклеточно и являются тканеспецифичными. У человека трансметилирование и фолат-зависимое реметилирование происходит во всех клетках. Бетаин-зависимое реметилирование происходит только в печени, почках, тонкой кишке и поджелудочной железе [6].

Возможна роль ГЦ в инициации аутоиммунных реакций. Комплексы альбумина с ГЦ обладают аутоантигенными свойствами и вызывают образование аутоантител. Данный вопрос в современной литературе до настоящего времени не освещен [7].

#### ***Механизм токсичности гомоцистеина***

К настоящему времени установлен целый ряд неблагоприятных биологических эффектов ГЦ. Среди них: повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция; увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и триглицеридов, вызывающих апоптоз эндотелиальных клеток; стимуляция противовоспалительного ответа; нарушение контроля регуляторных протеинов; протромботическое действие. Одним из основных биохимических механизмов действия ГЦ на клетки является аутоокисление ГЦ с генерацией активных форм кислорода, т.е. окислительный стресс. ГЦ оказывает влияние на метаболизм оксида азота, который является сильным вазодилататором и, учитывая, что почечные сосуды более чувствительны к изменениям эндотелиальной функции, чем сосуды других органов, оксид азота играет ключевую роль в почечном гомеостазе, регулируя гломерулярную и канальцевую функции, поддерживая нормальную почечную перфузию и почечное сосудистое сопротивление. Другой механизм воздействия ГЦ на эндотелий заключается в инактивации глутатионовой антиоксидант-

ной системы защиты. Понятие эндотелиальной дисфункции включает в себя также нарушения противовоспалительных и протромботических свойств эндотелия. Протромботическое действие ГЦ проявляется в активации факторов V, X, XII, усилении агрегации тромбоцитов, ингибировании С-протеина, поверхностного тромбомодулина, фактора Вильбранда, подавление связывания тканевого активатора плазминогена с клетками, подавление связывания антитромбина III с гепарин-сульфатом клеток. Дисбаланс прокоагулянтной и антикоагулянтной систем крови при ГГЦ может возникать вследствие реализации нескольких механизмов. Среди них активация, адгезия и агрегация тромбоцитов на фоне снижения биодоступности оксида азота и посттрансляционное гомоцистеинилирование белков свертывающей системы крови, приводящие к нарушению их функции. N-гомоцистеинилирование белков является важным механизмом токсического действия ГЦ и представляет собой посттрансляционное включение ГЦ или его продукта гомоцистеинтиолактона в белки, приводящее к изменению их структуры (альбумина, гемоглобина, гамма-глобулина, ЛПВП и ЛПНП, анти-трипсина, трансферрина, фибриногена). Главным резервуаром N-гомоцистеинилированных белков является альбумин, абсорбирующий до 90% его общего количества. Блокирование в белках за счет гомоцистеинилирования по аминокислотной группе, приводит к изменению их физико-химических свойств и потере функции, инактивации ферментов. Гомоцистеинилированные ЛПВП больше подвержены окислению и снижают активность натрия- и калия-АТФазы, приводя к внутриклеточной задержке натрия и кальция и массивному апоптозу. Гомоцистеинилирование ЛПНП приводит к инактивации белка, нарушая его плеiotропную и антисклеротическую активность. Наиболее важные последствия ГГЦ связаны с действием повышенных концентраций ГЦ в клетках, избирательным накоплением его в клетке. Повышенное содержание

ГЦ может усиливаться за счет эндоцитоза с альбумином, переносчиком ГЦ [8, 9]. При патологических состояниях при ГГЦ связывание ГЦ в плазме крови может обеспечиваться крупномолекулярными глобулиновыми фракциями белка. Это приводит к альтернативному потоку белка в клетки. Гомоцистеинилирование белков способно приводить к нарушению укладки белков в эндотелиальном плазматическом ретикулуме, приводя к снижению их перемещения, дезрегуляции биосинтеза липидов, апоптозу и воспалению. ГЦ может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов непосредственно или через митогенные эффекты факторов роста, освобождаемых при эндотелиальном повреждении [10].

Существенное значение имеют процессы гипометилирования. Отклонения от нормального метилирования ДНК выявляют при злокачественных новообразованиях и атеросклерозе. К другим функциональным последствиям гипометилирования относятся демиелинизация центральной нервной системы, снижение синтеза нейротрансмиттеров, снижение хемотаксиса и фагоцитоза макрофагами, нарушение фосфолипидного состава мембран. Чувствительность к гипометилированию является тканеспецифичной. Эндотелий не имеет ферментов как транссульфирования, так и одного из путей реметилирования (бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы) и поэтому имеет ограниченную возможность элиминации избытка ГЦ [11].

Микроальбуминурия (МАУ) – один из наиболее ранних признаков генерализованной эндотелиальной дисфункции. Альбумин один из первых появляется при нарушении почечных структур и его концентрация прямо пропорциональна степени поражения почек. По ее степени можно судить о наступлении раннего периода дисфункции почек, когда еще привычные показатели (уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии и др.) практически не изменены [12].

### ***Гемостаз и ГГЦ***

Возможные механизмы, приводящие к тромбозу при ГГЦ, следующие: снижение времени и жизни тромбоцитов; снижение концентрации фактора VII в плазме крови, что является следствием повышения активности тканевого фактора (повышение концентрации этого ключевого белка внешнего пути коагуляции связано со способностью ГЦ в 4 раза увеличивать количество мРНК тканевого фактора); повышение активности фактора Va и протромбина; нарушение нормального функционирования системы антикоагулянтов (клетки эндотелия синтезируют и экспрессируют на своей поверхности гепарин-сульфат). Связывание гепарин-сульфата с антитромбином III приводит к значительному подавлению эффекта тромбина. ГЦ приводит к снижению способности клеток эндотелия связывать антитромбин III); нарушение процесса регуляции фибринолиза. Сгусток фибрина, образующийся в условиях ГГЦ, имеет более тонкие, плотно соединенные между собой волокна, что приводит к повышению устойчивости сгустка к лизису. Изменение свойств сгустка связано с преобразованием фибриногена под действием гомоцистеинтиолактона, который образуется в избытке при ГГЦ; снижение синтеза простациклина; увеличение синтеза и секреции фактора Виллебранда. В отличие от других форм генетической тромбофилии при ГГЦ нет исходных нарушений в системе гемостаза. Они развиваются при сбое в работе ферментных систем и накоплении ГЦ в плазме крови [13].

### ***Когнитивные функции и ГГЦ***

Первые сведения о том, что ГГЦ относится к числу важных факторов, обуславливающих когнитивные дисфункции, появились относительно недавно. Нарушение когнитивных функций при ГГЦ вызвано усилением окислительного стресса, так как ГЦ подавляет экспрессию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы) в нервной

ткани, активирует апоптоз в нервной ткани, а также угнетает экспрессию нейроспецифических адгезивных белков (белок S-100, GFAP N-CAM), которые играют важную роль в процессах синаптической пластичности в различных структурах мозга, в том числе и в гиппокампе. Десенситизация NMDA-рецепторов мозжечка коррелирует со снижением активности этих рецепторов в гиппокампе, непосредственно отвечающих за формирование памяти, а следовательно, и с нарушением способности к обучению [14]. ГЦ и его метаболит гомоцистеиновая кислота относятся к токсическим структурным аналогам глутамата. Мишенью их токсического действия являются глутаматные рецепторы, в первую очередь – ионотропные NMDA-рецепторы. При увеличении концентрации этих метаболитов они начинают конкурировать с глутаматом за связывание с рецепторами и вызывают их гиперактивацию, что влечет за собой развитие целого ряда токсических эффектов [15, 16]. Неврологические нарушения, проявляющиеся в малых мозговых дисфункциях, по мере развития дефицита  $V_{12}$  усиливаются, развиваются гематологическая и неврологическая симптоматика, соответствующая болезни Альцгеймера, компрессии спинного мозга, боковому амиотрофическому склерозу, алкогольной и диабетической периферической невропатии. Неврологические нарушения не всегда могут быть устранены, их развитие часто необратимо. Повышение уровня ГЦ в крови вносит значительный вклад в развитие болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [17, 18, 19].

### ***Беременность и ГГЦ***

Неблагоприятные воздействия ГГЦ на эндотелий сосудов и тромбообразование приводят к развитию ряда осложнений беременности. В ранние сроки беременности ГГЦ может вызывать нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения. Последствиями развития ГГЦ во время беременности являются невынашивание, инфаркты и преждевременная отслой-

ка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), гестоз, пороки внутриутробного развития плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, незаращение спинномозгового канала и др.), хроническая плацентарная недостаточность, исходом которой является задержка внутриутробного развития плода, хроническая гипоксия и гибель плода [20]. При нормальном течении беременности уровень ГЦ составляет 8,4-5,7 мкмоль/л. Во время беременности физиологический уровень ГЦ снижается более чем на 50% между 1 и 2 триместрами и в дальнейшем его концентрация остается неизменной. Причиной снижения концентрации ГЦ во время беременности являются гемодилюция, повышение концентрации стероидов в крови беременной, утилизация большого количества метионина и ГЦ организмом плода. Все эти процессы активируются в полной мере именно со второго триместра [20].

Генетическая форма ГГЦ (мутация 5,10-МТНFR) занимает ведущее место у пациенток с ранними и поздними выкидышами. Сами по себе мутации МТНFR ассоциируются с повышенным риском потери плода. В литературе имеются данные о взаимосвязи гетерозиготной мутации МТНFR с синдромом потери плода, при которой риск развития последнего возрастает в 2 раза. Носительство гомозиготного варианта мутации в гене МТНFR увеличивает риск в 4 раза. Комбинация гетерозиготности по двум видам полиморфизма МТНFR С677Т и АК98С встречается почти в 25% случаев преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). ГГЦ вызывает развитие плацентарной недостаточности (ПН) и является причиной задержки роста плода [21, 22].

Генетическая форма ГГЦ (мутация МТНFR С677Т) может явиться причиной тяжелых форм гестоза. На сегодняшний день описано около десятка мутаций гена МТНFR, локализованного в первой хромосоме – 1р36.3. Повышение концентрации ГЦ при гестозе соответствует степени тяжести заболевания. Гомозиготная

форма мутации МТНFR чаще встречается при средней и тяжелой степени гестоза, преэклампсии. Нарастание фактора Виллебранда при гестозе наиболее выражено при тяжелой степени, что является доказательством прогрессирующего повреждения сосудистой стенки и увеличения тромбина при утяжелении гестоза. При гестозе происходит достоверное повышение уровня ГЦ в крови по сравнению с неосложненной беременностью. Гипертензивные нарушения во время беременности являются фактором риска развития у матери сердечно-сосудистых заболеваний, которые впоследствии прогрессируют [22].

ГЦ свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. ГГЦ является одной из причин анэнцефалии и незаращения спинномозгового канала [22].

В литературе мало данных о влиянии времени начала проводимой гипергомоцистеинкорректирующей терапии на течение беременности, перинатальные исходы и состояние детей первого года жизни у женщин с ГГЦ. Женщины, которые получали фолаты с начала диспансерного наблюдения, имели гестоз в 36,6% случаев, а у 9,1% из них диагностирован гестоз тяжелой степени. У женщин с предгравидарной подготовкой фолатами диагностирован был преимущественно гестоз легкой степени [22, 23]. У детей, рожденных от матерей с ГГЦ, наблюдается отставание в умственном и физическом развитии. Механизм подобных изменений на сегодня изучен недостаточно. У 30,3% женщин с ГГЦ, которые получали фолиевую кислоту в стандартной дозировке со времени постановки на учет, беременность была осложнена угрозой прерывания беременности на ранних сроках с формированием ретрохориальной гематомы. У 39,4% беременных, лечение которых начато после 9 недель беременности, выявлены эхокопические признаки плацентарной недостаточности (несоответствие толщины плаценты сроку гестации, изменение количества околоплодных вод). Отсутствие фолатной терапии, возможно, было причи-

ной рождения у женщин с ГГЦ детей с низкими оценками по шкале Апгар (7 баллов и ниже) и с более низкой массой тела [23].

У 27,7% новорожденных, рожденных от матерей, которые получали фолаты со времени диспансерного наблюдения, значительно чаще, по сравнению с беременными, получавшими предгравидарную подготовку, наблюдалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы [23].

Проведение фолатной терапии позже 9 недель беременности сопровождается развитием у новорожденных гипертензионно-гидроцефального синдрома, клиническими проявлениями которого являются вялость, поверхностный сон, нарушение нервно-рефлекторной возбудимости, нарушение преречного развития: дети плохо произносят звуки и слоги, не стремятся к их повторению, а также формированием незрелого тазобедренного сустава (21,1%). Образование такого дефекта возможно на фоне ГГЦ, нарушающей процесс дифференцировки хрящевой ткани. Поэтому при позднем назначении корректирующей терапии ГГЦ она оказывается неэффективной [23].

### **Практические рекомендации**

1. Терапевтическое вмешательство при ГГЦ должно включать не только восполнение недостатка витаминов и фолиевой кислоты, но и борьбу с общеизвестными факторами риска, такими как курение, злоупотребление кофе и нерациональное питание.

2. Определение уровня гомоцистеина должно быть включено в предгравидарную подготовку всем женщинам с невынашиванием и входящим в группу риска по развитию гестоза и возникновению кровотечения во время беременности.

3. Определение уровня гомоцистеина в крови беременных с осложнениями гестации целесообразны и необходимы в комплексном гемостазиологическом обследовании. Своевременная диагностика этой формы тромбофилии позволяет проводить ее адекватную терапию и вторичную профилактику.

4. У беременных с гипергомоцистеинемией необходимо проводить определение уровня гомоцистеина не реже одного раза в триместр.

5. У пациенток с наличием мутации в гене MTHFR (одиночной или сочетающейся с другими маркерами тромбофилий) прогнозирование степени риска развития потери плода не может быть осуществлено на основе только определения генотипа без учета уровня гомоцистеина и фолатов.

6. Необходимо определение уровня ГЦ у пациентов группы риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений.

На основании выше изложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Гипергомоцистеинемия является признаком нездорового образа жизни и в совокупности с другими факторами риска повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений.

2. Ввиду неоднозначности результатов мировых исследований о возможности снижения степени гипергомоцистеинемии при применении витаминов группы В и фолатов до сих пор остается открытым вопрос об уменьшении уровня гомоцистеина в крови с помощью этих витаминов.

3. Несмотря на значительные успехи в изучении проблемы гипергомоцистеинемии, до сих пор не получены ответы на целый ряд вопросов, касающихся роли, причин возникновения, а также необходимости и способов коррекции этого состояния.

### **Библиографический список**

1. Лебедева, Ю.А. Гипергомоцистеинемия. Современный взгляд на проблему / Ю.А. Лебедева, К.В. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №3. – С. 146-157.

2. Trabetti, E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-vascular risk / E.Trabetti [et al.] // J.Appl.Genet. – 2008. – Vol. 49. – P. 267-282.

3. Известьев, С.В. Диагностика гипергомоцистеинемии / С.В. Известьев

- [и др.] // Забайкальский мед.вестник. – 2013. – №1. – С. 25-29.
4. Сливанкова, Н.А. Влияние гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстра-диол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина у пациенток с предменструальным синдромом / Н.А. Сливанкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – №1. – С. 92-101 .
5. Цыбикова, В.М. Гомоцистеин: роль в патологии человека и методы коррекции / Н.М. Цыбикова, М.Н. Цыбиков // Забайкальский мед.вестник. – 2006. – №4. – С. 32-36.
6. Жлоба, А.А. Выявление и лечение гипергомоцистеинемии: Пособие для врачей. – М.: Дружба народов, 2004. – 40 с.
7. Известьев, С.В. Исследование уровня аутоантител к модифицированному сывороточному альбумину и тромбину (электронный ресурс) / С.В. Известьев [и др.] // Забайкальский мед. вестник. – 2012. – №2. – С. 112-115. – Режим доступа: <http://medecamen.chita/ru/zmv>.
8. Смирнов, А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2008. – Т. 2, №1. – С. 7-13
9. Yacubowski, H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans / H. Yacubowski // CMLS, Cell.Vol.Life Sci. – 2004. – №61. – P. 470-484.
10. Pozdeev, V.K. Determination of total aminothiols and neuroactive amino acids in plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection / V.K. Pozdeev, N.V. Pozdeev // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B6 Biomecal. Chemistry. – 2010. – Vol. 4, №3. – P. 288-295.
11. Chwatko, G. The determination of homocysteine-thiolactone in human plasma / G. Chwatko, H. Yakubowaki // Anal.Biochem. – 2005. – №337. – P. 271-273.
12. Wang, W. Detection of homocysteine and cysteine / W. Wang [et al.] // J.Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 54(6). – P. 133-138.
13. Disorders of Transsulfuratio. The metabolic and molecular basis of inherited disease. / S.H. Mudd [et al.] // McGraw-Hill. – 2007. – 56 p.
14. Большакова, А.П. Глутаматная нейротоксичность: нарушение ионного гомеостаза, дисфункция митохондрий, изменение активности клеточных систем / А.П. Большакова // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, №3. – С. 157-169.
15. Курбат, М.Н. L-Глутамат: современный взгляд на известную аминокислоту / М.Н. Курбат // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, №3. – С. 202-207.
16. Влияние гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на метаболические рецепторы нейронов мозжечка / И.А. Сергеева [и др.] // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, №2. – С. 138-143.
17. Болдырев, А.А. Почему гомоцистеин является фактором риска нейродегенеративных заболеваний (мини-обзор) / А.А. Болдырев // Нейрохимия. – 2006. – Т. 23, №3. – С. 165-173.
18. Dayal, S. ADMA and hyperhomocysteinemia / S. Dayal, S.R. Lentz // Vascular Medicine. – 2005. – V. 10. – P. 527-533.
19. Fowier, B. Homocysteine: Overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease process / B. Fowier // Semin. Vasc. Med. – 2005. – Vol. 5(2). – P. 77-86.
20. Цыбиков, Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, №5. – С. 471-482.
21. Петриков, А.С. Молекулярно-генетические основы развития гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозными осложнениями / А.С. Петриков [и др.] // Флебология. – 2013. – Т. 7, №2.- С. 8-11.
22. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалина. – М.: Медпрессинформ, 2009. – 253 с.
23. Undas, A. Folic acid administration and antibodies against homocysteinylated proteins in subjects with hyperhomocysteinemia / A. Undas // Tromb.Haemost. – 2006. – Vol. 96. – P. 342-347.

**E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**

**THE CLINICAL ASPECTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

Homocysteine is an intermediate link in the synthesis of methionine, which is one of the irreplaceable amino acids in an organism. The increase of the homocysteinine level in the blood causes negative effects on the epithelium of vessels and thrombosis. Hyperhomocysteinemia is a significant risk factor for early development and rapid aggravation of atherosclerosis, obliteration and thrombosis of veins and arteries, it is the cause for the development of pregnancy complications and fetal developmental defects.

**Key words:** *homocysteine, miscarriage, gestosis, fetal developmental defects, review, thrombogenesis, hyperhomocysteinemia*

*Поступила: 25.01.16*