



В.А. Визир, В.В. Буряк

## ГОМОЦИСТЕИН КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** *гомоцистеин, атеросклероз, артериальная гипертензия, фармакологическая коррекция*

В обзорной статье обсуждаются вопросы касательно метаболизма гомоцистеина, методов его определения, а также гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и способов ее фармакологической коррекции. В частности, освещены вопросы взаимосвязи гипергомоцистеинемии и атеросклероза, артериальной гипертензии. Представлен анализ литературных данных по проблеме из современных источников и относящихся к истории вопроса.

### ГОМОЦИСТЕИН И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся в организме при метаболическом цикле метионина [4]. Превращение (трансметилирование) метионина является единственным источником ГЦ в организме в физиологических условиях, т.к. ГЦ не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. Следует отметить, что содержание ГЦ в плазме/сыворотке крови может быть обусловлено его поступлением из форменных элементов крови [47], а также путями его метаболизма, среди которых выделяют [4]:

– транссульфурирование до цистатионина и цистеина, ключевым ферментом для которого является цистатионин-В-синтаза (ЦВС). В данном случае витамин В6 (пиридоксин) выступает ее кофактором;

– реметилирование до метионина. При этом необходимо наличие метильных групп, поставщиком которых служит бетаин (в печени) и 5-метилтетрагидрофолат, образующийся под действием 5-10-метилтетрагидрофолатредуктазы (5-10-МТГФР) и фолатов (в качестве косубстрата). Сам процесс происходит под влиянием метионинсинтазы (МС), кофактором которой служит витамин В12 (цианокобаламин).

Однако, сравнивая уровни метаболитов ГЦ, обнаружено преобладание нарушения его реметилизации, как основной причины повышения (гипергомоцистеинемии (ГГЦ)) [50]. В этой связи более выраженной была отрицательная корреляция плазменной концентрации для витамина В9 (фолиевой кислоты), чем для витаминов В12 и В6, с уровнем ГЦ.

Учитывая многогранное этиопатогенетическое влияние ГЦ, все большую актуальность приобретает проблема, посвященная изучению связи ГГЦ и ряда патологических состояний организма, методов определения ГЦ и возможных вариантов фармакологической коррекции ГГЦ.

### ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

Основные причины ГГЦ можно разделить на врожденные и приобретенные.

К генетическим дефектам, приводящим к непол-

ноценности ферментов, ответственных за метаболизм ГЦ и, как следствие, ГГЦ относятся мутации в гене ЦВС [8], а также мутации Р1173L в гене МС [3] и С667Т в гене 5-10-МТГФР [8], при которой происходит замена в структуре фермента аминокислоты аланин на валин, что приводит к его термолабильности и снижению активности.

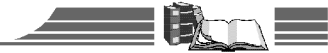
Из приобретенных причин ГГЦ выделяют: недостаточное поступление с пищей витаминов (В6, В9 и В12) - кофакторов ферментов, необходимых для метаболизма ГЦ, нарушение всасывания в кишечнике, повышенное поступление метионина в организм с пищей (в т.ч. с кофе), ряд заболеваний (хронический атрофический гастрит, хроническая почечная недостаточность (ХПН), гипотиреоз, ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, злокачественные опухоли), использование некоторых лекарственных препаратов (противосудорожные, сахароснижающие, цитостатики, оральные контрацептивы, фибраты), курение, алкоголизм, гиподинамия. Уровень ГЦ повышается также с возрастом, у женщин с наступлением менопаузы. Известно, что ГГЦ ассоциируется с принадлежностью к мужскому полу и европеоидной расе [13,38].

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

Обращаясь к истории вопроса, необходимо отметить, что определение ГЦ было внедрено в лабораторной диагностике в первой половине 60-х годов прошлого века, когда впервые был описан пациент с врожденной гомоцистеинурией [17]. Следует также сказать, что ГГЦ с 1985 года рассматривается в клинической практике как ранний маркер клеточного функционального дефицита вышеуказанных витаминов в большей степени, чем определение в крови их самих.

На данный момент преобладающим общепринятым считается определение нормальной концентрации ГЦ крови в пределах референсных значений от 5 до 15 мкмоль/л, причем общий ГЦ определяется как сумма всех его форм в плазме/сыворотке крови, включая свободные и протеин-связанные [17].

В клинико-лабораторной практике существуют следующие методы определения ГЦ [17]: иммунофермен-



тный анализ (в т.ч. тонко-слоиная и бумажная хроматография), газовая хромато-масспектрометрия, пред- и постколоночная дериватизация, высокоэффективная жидкостная хроматография и электрохимическое определение, флуорисцентный метод, аминокислотный анализ.

В то же время, несмотря на доступность вышеприведенных методик, заслуживает внимания вопрос о соблюдении условий забора, обработки и хранения крови [51]. Принадлежность ГЦ к термостабильным компонентам подтверждает тот факт, что повторные размораживания и замораживания, а также длительное замораживание не влияет на уровень ГЦ плазмы/сыворотки крови. Однако одной из главных причин для рекомендации определения ГЦ в плазме крови по сравнению с сывороткой является то, что добавление антикоагулянтов (EDTA, гепарин) предполагает более раннее центрифугирование образцов крови, поскольку хранение свежей крови в течении более часа при комнатной температуре способствует повышению содержания ГЦ за счет выхода последнего из клетки [15].

#### ГОМОЦИСТЕИН И АТЕРОСКЛЕРОЗ

По данным современной литературы, ГЦ, а именно увеличение его содержания в крови наряду с ингибитором активатора плазминогена 1-го типа, растворимыми адгезивными молекулами, матричной металлопротеиназой, возрастом, отягощенным семейным анамнезом в отношении ишемической болезни сердца (ИБС), курением, сахарным диабетом, снижением содержания липопротеидов крови высокой плотности (ЛПВП) и повышением содержания липопротеидов крови низкой плотности является независимым модифицируемым фактором риска возникновения эндотелиальной дисфункции [22], приводящей к возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса [53], сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [31,41], в том числе ИБС, инфарктов и инсультов [53].

При хронологическом анализе литературных данных [23-25,54] обращает внимание тот факт, что в последнее время ГЦ все больше рассматривается как маркер атеросклеротического процесса, воздействие на который не влияет на риск возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, но все же ассоциируемый с известными ранее как модифицируемыми так и немодифицируемыми факторами риска, сохраняя актуальность для продолжения изучения данного вопроса в виду его противоречивости, в том числе и при артериальной гипертензии [55].

ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку, что доказано в ряде экспериментальных исследований [52], снижает уровень оксида азота (NO) путем редукции его синтеза или повышения дегградации, через генерацию свободных радикалов кислорода, таких как супероксид анион и гидроксид пе-

роксида, вызывая оксидативный стресс [45], быстро окисляется в плазме крови, в результате чего также образуется большое количество кислород-содержащих радикалов, и как следствие – окисление липопротеидов низкой и очень низкой плотности, способствуя развитию антифосфолипидного синдрома, сульфатированию гликозаминогликанов, стимулирует экспрессию ГМГ-КоА-редуктазы, положительно коррелирует с уровнем общего холестерина, активизирует синтез коллагена, усиливает агрегацию тромбоцитов, снижает синтез простаглицина и эластичность эндотелия, усиливает синтез интерлейкина-6, который в свою очередь стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, приводя к развитию тромбоваскулярной патологии [30]. ГЦ и алиментарный дефицит витаминов представлены как одни из основных факторов риска развития тромбозов и ишемии органов [1]. ГЦ/метионин содержащая диета продуцирует ГЦ, вызывая гиперплазию интимы и увеличивая стеноз в эксперименте [44].

Учитывая принадлежность ГЦ к тиоловым производным крови [21], патогенетически обосновано негативное влияние одного из его метаболитов - гомоцистеина тиолактона (ГЦТ). ГЦТ является важным компонентом метаболизма тиаминокислот в клетках, в частности при патологических условиях, нарушающих регуляцию метаболизма ГЦ. ГЦ встраивается в белки клеток, вероятней всего благодаря посттрансляционной ацилизации остатков лизина тиолактоном. Эти данные предполагают механизм повреждения клеток повышенным уровнем ГЦ, ведущий к сосудистым заболеваниям. Создание небелковой аминокислоты ГЦ, как частый тип неправильного процесса отбора аминокислот для синтеза протеина путем аминоксил-тРНК-синтазы, приводит к формированию циклического тиоэфира - ГЦТ. В клетках с нарушенным метаболизмом ГЦ вследствие мутации гена ЦВС или наличием антифолатных компонентов (аминоптерин, который предупреждает реметилизацию ГЦ в метионин путем МС) продуцируется больше ГЦТ дополнительно к ГЦ, усиливая их повреждение. Тиолактон встраивается во внутри- и внеклеточные белки, дополнительно секретируясь и гидролизуясь в ГЦ. Механизм встроения включает ацилизацию боковых цепей аминокислот остатков лизина путем активации карбоксильных групп тиолактона. Метаболическая конверсия ГЦ в ГЦТ и реактивация тиолактона в отношении белков может объяснить патологическое влияние повышенного уровня ГЦ, такого как способствующего заболеванию сосудов.

По данным проспективного исследования [39] и метаанализа 27-ми ретроспективных исследований [11], повышение содержания общего ГЦ плазмы крови на каждые 5 мкмоль/л выше базального уровня ассоциировалось с дополнительным увеличением риска возникновения ИБС в 1,6 раза у мужчин и 1,8 – у



женщин, инфарктов и заболеваний периферических сосудов – в 1,5 и 6,8 раза, соответственно. Выявлена корреляция между выраженностью ГГЦ и тяжестью поражения коронарных артерий, в т.ч. у пациентов без других факторов риска ИБС [24]. Демонстрируется значительная связь между ишемическим инсультом и ГГЦ [23].

В человеческой популяции, а также в эксперименте показана прямая взаимосвязь между уровнем ГЦ плазмы крови и толщиной интима-медиального сегмента (ТИМС) сонных артерий [5,29,32,45,48], при этом уровень ГЦ положительно коррелирует с количественным и качественным изменением атеросклеротического поражения, в т.ч. и сонных артерий – концентрацией эндотелина-1, частотой возникновения гемодинамически значимых стенозов и характером атером, ТИМС, соответственно [30]. Найдена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ГЦ и степенью стенозирования сонных артерий, характером атеросклеротических бляшек [5]. Проведенные исследования подтверждают связь ГГЦ, как независимого модифицируемого фактора риска развития атеросклеротического процесса и церебрального атеросклероза и увеличения ТИМС, как раннего маркера и предиктора атеросклероза [14,36].

Изучая вопрос взаимосвязи ГЦ и показателей функционального состояния кровообращения при развитии атеросклероза, отмечается позитивная корреляция ГГЦ с индексом резистивности (определяемым как отношение разности пиковой систолической скорости кровотока и конечнодиастолической скорости кровотока к пиковой систолической скорости кровотока) глазной артерии [32], что позволяет рассматривать данный показатель как косвенный маркер атеросклеротического процесса.

Прослеживая содержание ГЦ и ассоциируемых с ним поражений при ряде заболеваний внутренних органов, получены в некотором роде противоречивые данные. Так, зарегистрировано увеличение ТИМС сонных артерий у пациентов с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, предполагая нарушение метаболизма ГЦ в почках [43]. ТИМС сонных артерий также негативно коррелировала с индексом чувствительности к инсулину, ЛПВП [29] и позитивно – с инсулинорезистентностью (как компонентом метаболического синдрома), возрастом, соотношением окружности талия-бедро и индексом массы тела (указывая на связь с метаболическим синдромом), артериальным давлением (АД), в т.ч. систолическим, уровнем фибриногена, даже после исключения других факторов риска атеросклероза [10,16]. Установлена значительная ассоциация между увеличением ТИМС общей сонной артерии и увеличением частоты возникновения инсульта в 1,41 раза [10] при том, что содержание ГЦ и ТИМС были выше у мужчин. В то же время не всегда выявлялась ассоциация между инсулинорезистентностью и ГГЦ и ТИМС сонных ар-

терий [48], тогда как ГЦ рассматривается как фактор, играющий роль в инсулинорезистентности [26].

Среди клинических проявлений ГГЦ следует также отметить развитие деменции и болезни Альцгеймера, связанных с нейротоксическим действием ГЦ, нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения, вторичные аутоиммунные реакции [4].

На основании данных можно определить группы лиц, имеющих приоритетные показания к определению уровня ГЦ в крови: пациенты с артерио-венозными тромбозами, ИБС, беременные с отягощенным акушерским анамнезом и семейным анамнезом в отношении вышеуказанных заболеваний, пациенты, перенесшие операции на желудке.

#### ГОМОЦИСТЕИН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Достаточно хорошо представлено описание взаимоотношений содержания ГЦ и его коррекции и других факторов риска развития атеросклеротического процесса, например артериальной гипертензии (АГ), при сопутствующей патологии, а именно отражена связь ГЦ [30] и витаминов группы В [42] с АГ при наличии сахарного диабета. Так при сахарном диабете в тканях накапливаются альдегиды, приводящие к сокращению сосудов и повышению АД. Витамин В6 повышает уровень альдегид-связывающих компонентов, предотвращая АГ и последующих, связанных с ней инсультов. Цистеин, уровень которого повышается при приеме витамина В6, играет положительную роль в регуляции АД. В экспериментальных исследованиях витамин В6 способствует повышению эффективности блокаторов кальциевых каналов при гипертензии [42].

Протективный эффект витаминов группы В, которые способны воздействовать на АД и процессы атерогенеза, может частично объясняться механизмами, не связанными с ГЦ [33]. Например, кобинамид (предпоследний компонент в биосинтезе витамина В12 бактериями) связывает NO, образуя нитрозил-кобинамид, не требующий биотрансформации и являющийся донатором NO [18] – эндотелиального вазодилатирующего фактора, который также ингибирует ключевые процессы атерогенеза, такие как адгезия моноцитов, агрегация тромбоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток [12]. Как кислород-чувствительный, В-комплекс вовлекается в метаболизм не только ГЦ, но и L-аргинина [34].

Дополнительно, ГЦ способен приводить к атеросклеротическому поражению артерий посредством повышения АД [26]. Фактически, в предыдущих исследованиях показано, что концентрация ГЦ плазмы крови коррелирует с систолическим артериальным давлением (САД) [27,35]. САД было выше в период моделируемого ментального стресса и его восстановительного периода, не смотря на то, что диастолическое артериальное давление не отличалось, чувствительность барорефлекса была значительно выше в группе больных с ГГЦ [46] и ГГЦ ассоцииро-



валась с более выраженной системной жесткостью артерий [35], также отвечающей на стресс-тест при АГ.

Также заслуживает внимания вопрос, посвященный изучению особенностей метаболизма ГЦ и состояния центральной гемодинамики, в их связи с физической нагрузкой при АГ. Так, у пациентов со сниженным исходным уровнем ГЦ в сыворотке крови физическая нагрузка (велозергометрия) сопровождается незначительным его увеличением (на 3,33%), при нормальном – констатируется тенденция к его снижению (на 24,4%), при ГГЦ – достоверное снижение концентрации на 49,98%, что свидетельствует о разной степени включения его в метаболизм в кардиомиоцитах при активации работы сердца под влиянием нагрузочных тестов, а именно – достоверное снижение ГЦ при проведении велозергометрии у пациентов с ренопаренхиматозной АГ, что свидетельствует об активном его включении в биохимические процессы в клетках структур сердца и сосудов [7].

У женщин ассоциация между АД и содержанием фолатов эритроцитов сохранялась даже без учета уровня ГЦ, предполагая независимый эффект фолатов [49]. Независимая роль фолатов подтверждается тем, что они регенерируют тетрагидробиптерин, эссенциального кофактора синтеза NO. Применение диеты с использованием витамина B6 обратно ассоциировалась со степенью повышения АД у мужчин и САД у женщин, независимо от уровня ГЦ.

#### **СПОСОБЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

В медицинской экспериментальной и клинической практике используются следующие средства и компоненты для коррекции ГГЦ: витамины B6, B9, B12 и их комбинации, бетаин, триметилглицин, статины.

Учитывая метаболически обоснованную связь ГЦ и витаминов группы B, неоднократно показана достаточно сильная отрицательная взаимосвязь ГГЦ и витаминов в отношении показателей атеросклеротического процесса, его клинических проявлений и частоты возникновения их осложнений [20]. В клинических условиях с использованием препарата "Ангиовит" (предприятие "Алтайвитамины"), содержащего 4 мг витамина B6, 5 мг витамина B9 и 6 мкг витамина B12, наблюдалось уменьшение ТИМС сонных артерий на 12% [2]. Назначение фолиевой кислоты дополнительно способствовало снижению уровня ГЦ у лиц с ИБС [37].

В ряде крупных исследований [9], проводимых с целью изучения влияния витаминов на ГГЦ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, не выявлено уменьшения частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеросклерозом (НОPE 2, NORVIT), однако у некоторых пациентов высокие дозы витамина B12 все же предупреждают развитие инсультов, однако не влияют на частоту возникновения повтор-

ных сосудистых событий (VISP), что в свою очередь по мнению ряда авторов [25] может быть связано с недостатками в отношении их дизайна и порядка проведения.

Показан нелипидный (плеотропный) эффект статинов при ГГЦ [6], а в ряде проводимых исследований [19] показано повышение ГЦ при использовании фибратов (снижение функции почек) и нейтральный эффект статинов. В перекрестном исследовании в группе пациентов с использованием витамина B12 и симвастатина показан одинаковый уровень снижения холестерина по сравнению с группой, получающей исключительно статины, равно как и в группе комбинированной терапии в сравнении с группой пациентов, получавших витамин B12 - в отношении снижения содержания ГЦ [28].

Анализируя данные результатов многоцентровых исследований в области кардиологии за последние 5 лет, интересным представляется изучение взаимосвязи рестенозов коронарных артерий со снижением уровня ГЦ плазмы крови на фоне комбинации витаминов B6, B9 и B12 [40]. Исследование комбинации препаратов проводилось у пациентов после перкутантной коронарной интервенции (перкутантной транслюминальной коронарной ангиопластики без стентирования). По результатам исследования комбинированная терапия снижала риск повторной реваскуляризации, частоту возникновения "больших" сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и нефатальных инфарктов миокарда на 51,6, 48,2, 52,4 и 66,2% соответственно.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая неблагоприятный эпидемиологический прогноз по данным ВООЗ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, неослабевающий интерес к проблеме поиска новых факторов их возникновения и прогрессирования и изучению уже известных, приведенные данные, в достаточной степени отражающие основные понятия в отношении метаболизма ГЦ, его связи с вышеуказанными заболеваниями, методов детекции и коррекции ГГЦ, в свою очередь порождающие новые противоречия в понимании вышеуказанных понятий, перспективным и заслуживающим внимания остается вопрос о необходимости проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований в данном направлении.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюллетень СО РАМН.-2006.-№2.-С.132-138.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных // Фарматека.-2007.-№15.-С.10-14.
3. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н. и соавт. Мутация Р1173L в гене метионин-синтазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста // Атмосфера. Нервные болезни.-2004.-№4.-С.33-36.



4. Калашникова Л.А., Добрынина Л. А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга // Неврологический журнал.-2004.-Том 9.-С.48-54.
5. Куликов В.П., Чернишова И.В., Костюченко Г.И. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С-реактивного белка // Бюллетень СО РАМН.-2006.-№2.-С.93-99.
6. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина//ПМЖ.-2007.-№15.-С.340-343.
7. Тащук В.К., Максимьюк Л.Г., Кокощук Г.И. Показатели уровня гомоцистеина и состояния центральной гемодинамики при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: детерминирующая роль стресс-тестов // Запорож. мед. журнал.-2004.-№5.-С.52-54.
8. Blom HJ. Determinants of plasma homocysteine // Am.J.Clin.Nutr.-1998.-Vol.67.-P.188-189.
9. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction // N.Engl.J.Med.-2006.-Vol.354.-P.1578-1588.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction // Circulation.-1997.-Vol.96.-P.14-32.
11. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes // J.A.M.A.-1995.-Vol.274.-P.1049-1057.
12. Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine and cardiovascular disease // Circulation.-1997.-Vol.96.-P.379-382.
13. Davis JA, Brown AT, Chen H et al. Cigarette smoke increases intimal hyperplasia and homocysteine in a rat carotid endarterectomy // J.Surg.Res.-2004.-Vol.121.-P.69-75.
14. Erdogmus B, Yazici B, Annakkaya AN et al. Intima-media thickness of the common carotid artery in highway toll collectors // J.Clin.Ultrasound.-2006.-Vol.34.-P.430-433.
15. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I et al. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum // Clin.Chem.-1998.-Vol.44.-P.311-316.
16. Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M. Arterial wall thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.-2003.-Vol.10.-P.246-252.
17. Gerritsen T, Vanghn JG, Weisman HA. The identification of homocysteine in the urine//Biochem.Biophys.Res.Commun.-1962.-Vol.9.-P.493-496.
18. Gerry R. Boss. A vitamin B12 derivative could potentially be used to treat hypertension and heart disease // Experimental biology and medicine.-2007.-Vol.232.-P.1432.
19. Giral P, Bruckert E, Jacob N et al. Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia // Atherosclerosis.-2001.-Vol.154.-P.421-427.
20. J. Auer, R. Berent and B. Eber. Homocysteine: a novel risk factor in vascular disease // Coronary Health Care.-2001.-Vol.5.-P.89-99.
21. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures // J.Biol.Chem.-1997.-Vol.272.-P.1935-1942.
22. Julio A. Panza, Richard O. Carmen. Endothelium, nitric oxide and atherosclerosis//FBC,Inc.-Armonk,NY.-1999.-P.168.
23. Kawamoto R, Kajiwara T, Oka Y et al. An association between plasma homocysteine concentrations and ischaemic stroke in elderly Japanese//Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.-2001.-Vol.9.-P.121-125.
24. Kazemi MB, Eshraghian K, Omrani GR et al. Homocysteine level and coronary artery disease // Angiology.-2006.-Vol.57.-P.9-14.
25. Kothekar MA. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? // Indian J.Med.Sci.-2007.-Vol.61.-P.361-371.
26. Kuroda S, Uzu T, Fujii T et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension // J.Hum.Hypertens.-1999.-Vol.13.-P.257-262.
27. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // Am.J.Epidemiol.-2002.-Vol.156.-P.1105-1113.
28. MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE et al. A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)// Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.-2000.-Vol.10.-P.195-203.
29. Malinov MR, Nieto FG, Szklo M et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults // Circulation.-1993.-Vol.87.-P.1107-1113.
30. Meleady R, Verhoeve P, Daly L et al. Homocysteinemia and vascular disease. Does homocysteine contribute to postmenopausal vascular disease risk? // Eur.Heart.J.-1996.-Vol.17.-P.433.
31. Meleady RA, Graham IM. Homocysteine and vascular disease: nature or nurture?//J.Cardiovasc.Risk.-1998.-Vol.5.-P.233-237.
32. Memisogullary R, Yuksel H, Coskun A et al. High serum homocysteine levels correlate with a decrease in the blood flow velocity of the ophthalmic artery in highway toll collectors // Tohoku J.Exp.Med.-2007.-Vol.212.-P.247-252.
33. Nakano E, Higgin JA, Powers HJ. Folate protects against oxidative modification of human LDL//Br.J.Nutr.-2001.-Vol.86.-P.637-639.
34. Nojiri S, Daida H, Inaba Y. Antioxidants and cardiovascular disease: still a topic of interest // Environmental Health and Preventive Medicine.-2004.-Vol.9.-P.200-213.
35. Nygard O, Vollset SE, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine study // J.A.M.A.-1995.-Vol.274.-P.1526-1533.
36. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // N.Engl.J.Med.-1999.-Vol.340.-P.14-22.
37. PACIFIC Study Group. Dose-dependent effects of folic acid on plasma homocysteine in a randomized trial conducted among 723 individuals with coronary heart disease // Eur.Heart J.-2002.-Vol.23.-P.1509-1515.
38. Pagan K, Hou J, Goldenberg RL et al. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy // Clin.Chem.Acta.-2001.-Vol.306.-P.103-109.
39. Perry IJ, Refsum H, Morris RW et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men // Lancet.-1995.-Vol.346.-P.1395-1398.
40. Polyvoda SM, Cherepok OO, Shekhovtseva TG et al. Evidence based cardiology (manual) // Tandem-U.-Zaporozhye.-2005.-P.192.
41. Refsum H, Ueland PM, Nygard O et al. Homocysteine and cardiovascular disease // Annu.Rev.Med.-1998.-Vol.49.-P.31-62.



42. Sardi B. The B6 controversy: what is all the fuss over vitamin B6//Knowledge of health, Inc.-2002.
43. Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition - need for strict controle of risk factors // Internal Medicine.-2005.-Vol.44.-P.179-187.
44. Southern FN, Cruz N, Fink LM et al. Hyperhomocysteinemia increases intimal hyperplasia in a rat carotid endarterectomy model // J.Vasc.Surg.-1998.-Vol.28.-P.909-918.
45. Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S et al. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels // Coronary Artery Disease.-2006.-Vol.17.-P.331-337.
46. Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K et al. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patient // Hypertens.Res.-2006.-Vol.29.-P.403-409.
47. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical application // Clin.Chem.-1993.-Vol.39.-P.1764-1779.
48. Uysal O, Arıkan E, Cakir B. Plasma total homocysteine level and its association with carotid intima-media thickness in obesity // J.Endocrinol.Invest.-2005.-Vol.28.-P.928-934.
49. Verhoef P, Meleady R, Daly LE et al. HCY, vitamin status and risk of vasculare disease: effects of gender and menopausal status // Eur.Heart J.-1999.-Vol.20.-P.1115-1123.
50. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate // Am.J.Epidemiol.-1996.-Vol.143.-P.845-859.
51. Vester B, Rasmussen K. High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum //Eur.J. Clin. Chem. Clin.Biochem.-1991.-Vol.29.-P.549-554.
52. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis / N.Engl.J.Med.-1998.-Vol.338.-P.1042-1050.
53. Zylberstein DE, Bengtsson C, Bjorkelund C et al. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease. A 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg // Circulation.-2004.-Vol.109.-P.601-606.
54. 2007 ESC Congress Press Release. Cardiovascular Disease Prevention - Risk Assessment and Management. Lowering homocysteine with B-vitamins does not reduce cardiovascular risk (Dr. M. Ebbing) // Vienna.-Austria.-4 September 2007.
55. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur.Heart J.-2007.-Vol.28.-P.1462-1536.

Поступила 21.01.2008г.

В.А. Візір, В.В. Буряк

#### **Гомоцистеїн як фактор ризику серцево-судинних захворювань: сучасний погляд на проблему**

В огляді обговорюються питання стосовно метаболізму гомоцистеїну, методів його визначення, а також гіпергомоцистеїнемії як фактора ризику серцево-судинних захворювань та способів її фармакологічної корекції. Зокрема висвітлені питання взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та атеросклерозу, артеріальної гіпертензії. Представлено аналіз літературних даних з проблеми за сучасними джерелами, які відносяться до історії питання.

**Ключові слова:** *гомоцистеїн, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, фармакологічна корекція*

V.A. Vizir, V.V. Buryak

#### **Homocysteine as a risk factor of cardiovascular diseases: modern view on the problem**

In this article are talking about the questions of homocysteine metabolism, methods of its detection, hyperhomocysteinemia as a risk factor of cardiovascular diseases and ways of its pharmacological correction. There are illustrated the questions of correlation between hyperhomocysteinemia and atherosclerosis, arterial hypertension. There are presented the literature data analysis of the problem from contemporary and historical sources.

**Key words:** *homocysteine, atherosclerosis, arterial hypertension, pharmacological correction*

#### **Сведения об авторах:**

**Визир Вадим Анатольевич**, д.мед.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ЗГМУ;

**Буряк Виктор Валериевич**, аспирант кафедры внутренних болезней №2 ЗГМУ.

#### **Адрес для переписки:**

Визир Вадим Анатольевич, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра внутренних болезней №2.

Тел.: (061) 233-01-25; E-mail: vizir@zsmu.zp.ua