

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

**КОШ БОЙЛУУЛУКТУН ҮЗГҮЛТҮККӨ УЧУРАШЫНЫН ӨНҮГҮҮСҮНДӨ
ГОМОЦИСТЕИНДИН МЕТАБОЛИЗМИ ЖАНА ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯНЫН
РОЛУ (адабиятка сереп)**

Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К.

**МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА И РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В
РАЗВИТИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)**

A.E. Samigullina, A.K. Kushubekova

**METABOLISM OF HOMOCYSTEINE AND ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN
DEVELOPMENT OF NONCARRYING OF PREGNANCY (survey of literature)**

УДК: 618.3-06:618.333-008.9

В статье предоставлен обобщающий анализ литературных данных о роли гипергомоцистеинемии в метаболических процессах, происходящих в организме женщины при беременности.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фолатный цикл, метильные группы, невынашивание беременности.

Статьяда кош бойлуулук учурунда аялдардын организмде жүргөн метаболикалык процесстердеги гипергомоцистеинемиянын ролу жөнүндөгү адабияттардагы маалыматтарды жалтылоочу анализ берилген.

Негизги сөздөр: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фолаттык цикл, метильдик топтор, кош бойлуулуктун үзгүлтүккө учурашы.

In article generalizing analysis of literature data is presented about role of hyperhomocysteinemia in metabolic processes occurring in organism of woman at pregnancy.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, folate cycle, methyl groups, noncarrying of pregnancy.

В настоящее время проблема невынашивания беременности по своей социальной значимости занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве и остается одной из важнейших проблем, так как влечет за собой не только демографические потери, но и нарушает репродуктивное, социальное и психологическое благополучие женщины [1].

По данным ученых [2], в 20-40% случаев причина привычной потери беременности остается до конца неясной, и значимую роль в ней занимают нарушения гемостаза и иммунитета.

Впервые связь между гомоцистеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibsonetal в 1964 году. В дальнейшем K.McCully доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина в крови ранним развитием атеросклероза [3].

По данным ряда авторов, одним из наиболее значимых маркеров невынашивания является гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая во время беременности приводит к таким осложнениям, как: привычная потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность, задержка развития плода [4].

Метаанализ клинических исследований последних лет свидетельствует о связи гипергомоцистеинемии с дефектами нервной трубки, с аномалиями передней брюшной стенки, почек, сердечно-сосудистой системы и хромосомными аномалиями [5].

Итак, гомоцистеин – это не входящая в состав белка серосодержащая аминокислота, метаболизм которой может осуществляться двумя путями: реметилированием и транссульфурированием [6].

При реметилировании гомоцистеин получает метильную группу и образует метионин. В одном (de novo), пути 5,10-метилентетрагидрофолат образуется из тетрагидрофолата и серина, редуцируется до 5-метилентетрагидрофолата в физиологически необратимой реакции, катализируемой метилтетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). На следующем этапе метильная группа от 5-метилентетрагидрофолата переносится на Гц в реакции, которая катализируется В12-зависимой метилтрансферазой. Альтернативный путь метилирования гомоцистеина осуществляется путем переноса метильной группы от бетаина и катализируется В12-независимой метилтрансферазой – бетаингомоцистеинметилтрансферазой (БГМТ) [7].

Реакция с 5-метилтетрагидрофолатом имеет место во всех тканях, в то время как реакция с бетаином в основном осуществляется в печени и зависит от содержания холина в рационе. Наиболее вероятно, что вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способна осуществить значительную переработку Гц, в результате этого при врожденных или приобретенных повреждениях, затрагивающих В12-фолатзависимые пути реметилирования, альтернативный путь превращения гомоцистеина в метионин невозможен для компенсации дефицита, вследствие чего развивается гипергомоцистеинемия. Прием бетаина пациентами улучшает их клиническое состояние [8].

Значительная часть метионина затем активируется АТФ и метионинаденозилтрансферазой и образует S-аденозилметионин (SAM), который является универсальным донором метильной группы для целого ряда акцепторов (норадреналин, гуанидинацетат, глицин, нуклеиновые кислоты, гормоны и др.).

Побочным продуктом этих реакций метилирования является SAM-S-аденозилмоноцистеин, впоследствии гидролизующийся SAM-гидролазой. За счет этого идет регенерация Гц, и он становится способным начать новый цикл передачи метильной группы [9].

В процессе транссульфурирования Гц конденсируется с серином для образования цистатионина в необратимой реакции, катализируемой пиридоксаль-5-фосфатсодержащим ферментом цистатионин-β-синтетазой (ЦБС). Цистатионин гидролизует вторым пиридоксаль-5-фосфатсодержащим ферментом – γ-цистатиотиназой с образованием цистеина и кетобутирата [10].

Избыток цистеина окисляется в таурин и неорганические сульфаты или экскретируется с мочой. Таким образом, в дополнение к синтезу цистеина, в процессе транссульфурирования эффективно катаболизируется избыток Гц, не востребованный для переноса метильной группы и являющийся источником сульфата для синтеза гепарина, гепарансульфата и хондроитинсульфата [11].

Гомоцистеин не является нормальной составляющей рациона; единственным его источником является метионин. В печени приблизительно половина объема метионина, вступающего в метиониновый цикл, подвергается реметилированию, в то время как другая половина вступает в необратимый процесс синтеза цистеина в ходе реакции транссульфурирования [12].

Ключевую роль в регуляции потока Гц играет SAM (S-аденозилметионин), который направляет его на реметилирование или транссульфурирование путем взаимодействия с МТГФР, ЦБС и БГМТ. Когда внутриклеточная концентрация SAM высока, ЦБС адекватно активируется, и Гц подвергается транссульфурированию. И наоборот, оба пути реметилирования ингибируются SAM. Регуляция метаболизма метионина также осуществляется тканевым уровнем ферментов индивидуума, индукцией их синтеза гормонами и поступлением метионина с пищей [13].

За счет реакции реметилирования и транссульфурирования поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации Гц, являющегося потенциально цитотоксической серосодержащей аминокислотой. Нарушения этих реакций приводят к выходу и накоплению гомоцистеина в крови, а также в межклеточных жидкостях, а поскольку он плохо элиминируется даже здоровыми почками, это создает серьезную опасность – повышение его концентраций в крови и возникновение тромботических осложнений [14].

Описанные основные пути метаболизма Гц однозначно указывают на лекарственные способы снижения его повышенной концентрации: витамины В12 (реметилирование) и В6, бетаин (транссульфурация), фолиевая кислота как источники метильных групп [15].

Появились сообщения, что снижение концентрации Mg²⁺(o) при гипергомоцистеинемии существенно ухудшает не только внутриклеточный ионный баланс Mg²⁺(i) эндотелиоцитов, но и ухудшает передачу метильных групп витамина В6. Для поддержания нормального уровня Mg²⁺(o) в крови, а следовательно, по закону градиента, и внутриклеточного Mg²⁺(i) целесообразно назначение магнийсодержащих препаратов. Наиболее сложными для медикаментозной коррекции, но очень распространенными причинами гипергомоцистеинемии являются врожденные дефекты (мутации) ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина [16].

В результате мутации ферменты не могут полноценно участвовать в трансметилирующем и транссульфурирующем обезвреживании гомоцистеина. Наследственное нарушение (НН) молекулярной структуры и активности ферментной транссульфурации или реметилирования, аминокислотная замена может привести или к полной утрате ферментной активности белка, или к тем или иным его изменениям [17].

К настоящему времени обнаружены 17 вероятных точечных мутаций этого гена, наиболее частыми из которых являются G919⇒A; T833⇒C; C341⇒T. Такие мутации могут приводить к синтезу фермента со сниженным родством к пиридоксальфосфату, серину и гомоцистеину либо фермента, более термолабильного, чем “дикая” форма фермента [18].

Пациенты-гомозиготы более подвержены генной метаморфозе, вследствие чего у них выше уровень Гц в плазме крови. Имеются данные, что до 50% случаев НН(e) выявляется только после нагрузки метионином, что свидетельствует о высокой частоте именно данного генетического повреждения. По гомозиготным нарушениям мутация фермента МТГФР – более часто встречающийся (и в 3 раза более сильный) фактор риска повреждения кровеносных сосудов, чем гомозиготный дефект ЦБС [19].

К настоящему времени выявлено 9 различных мутаций данного гена. Наиболее изучена мутация C677⇒T, которая приводит к замене аланинового остатка на валиновый в молекуле белка МТГФР, что делает мутационный белок чувствительным к температуре и понижает удельную активность. Необходимо заметить, что фенотипическое проявление рассмотренных наследственных дефектов во многом определяется взаимодействием с витаминами группы В и фолатами [20].

Более экзотическая – ятрогенная причина увеличения в крови Гц состоит в блокировке передачи метильных групп на Гц вследствие снижения уровня сывороточного фолата и витаминов группы В под действием лекарственных препаратов большого ряда. Эти вещества в большинстве случаев угнетают индукцию микросомальных печеночных ферментов системы P450, разрушают и замедляют превращение Гц в метионин. К таким препаратам, иногда

назначаемым и беременным, относятся антиконвульсанты, применяемые при эпилептических приступах, некоторые антибиотики (например, циклоспорин), а также метотрексат и другие лекарственные средства. При ГГЦ наблюдается активация всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев [21].

В условиях нормальных и умеренных уровней Гц эндотелиальные клетки модулируют его неблагоприятные эффекты путем превращения в S-NO-гомоцистеин с помощью эндотелий продуцируемого релаксирующего фактора (ЭПРФ), являющегося, по последним данным, оксидом азота или близким к нему S-нитрозотиолом. При ГГЦ эндотелий не способен продолжительно поддерживать адекватную продукцию ЭПРФ, что приводит к недостаточности его синтеза. Эта недостаточность лежит в основе окислительного стресса-активации нуклеарного фактора каппа-B (nfk-b) – провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стрессзависимых генов [22].

Неферментативные окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе развития окислительного стресса при НН(е) облегчают образование гомоцистеина, смешанных дисульфидов Н(е) и Н(е)-тиолактона. В процессе окисления сульфгидрильных групп образуются перекисные ионы (O₂) и H₂O₂, которые инициируют перекисное окисление липидов. Перекисное окисление липидов в свою очередь уменьшает гидрофобность липидов, приводит к образованию ковалентных связей между молекулами липидов и белков, вызывает повреждение липидных и белковых компонентов мембран, а также мембраносвязанных ферментов [23].

Увеличение в крови содержания Гц приводит к снижению продукции сульфатированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов), активирующих плазменную липопротеидлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание ЛПНП и ЛПОНП, что в совокупности с прямым активирующим действием на ДНК гладких мышечных клеток субэндотелия снижает эластичность внутрисосудистой выстилки. По данным S.Guba и соавт., совокупность этих воздействий усиливает рост гладких мышечных клеток сосудов в сочетании с ингибированием роста эндотелиальных клеток [24].

Гомоцистеин вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к повышению адгезии и агрегации тромбоцитов вследствие увеличения высвобождения тромбоксана A₂ в тромбоцитах, подавления синтеза простаглицина в эндотелиоцитах, увеличения на эндотелии vWF (фактор фон Виллебранда), а также повышения чувствительности тромбоцитов к АДФ (угнетение экто-АДФазы) и тромбину (ускорение мобилизации арахидоната из липидов мембраны) [25].

Помимо тромбоцитов и эндотелиоцитов, Гц в равной степени изменяет функции других клеток

организма. В условиях повреждения лабрцитов (тучных клеток) за счет уменьшения выработки гепарина снижается активность ангиотензина III (АТ III), что способствует гиперкоагуляции, так как ослабляется прессорное воздействие на факторы свертывания крови, относящиеся к сериновым протеазам. В руководстве по гемостазу R. Spaethe константы связывания факторов свертывания (К) расположены в следующем порядке: К1-АТIII-фIIa, К2-АТIII-фХа, К3-АТIII-фIXa, К4-АТIII-фXIa, К5-АТIII-фXIIa, К6-АТIII-VIIa, К7-АТIII-плазминоген [26].

При выраженной ГГц определяется повышенная активность фактора XII, что не удивительно, так как его константа связывания антитромбином занимает лишь 5-е место [27].

Гц усиливает выработку тканевого фактора макрофагами путем повышения скорости синтеза его мРНК, а также путем угнетения тканевого активатора ингибитора плазминогена [28].

Гц в больших концентрациях угнетает синтез тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые анти-коагулянты ПС и ПS, те в свою очередь не снижают активности факторов V и VIII [29].

Следовательно, Гц в повышенных концентрациях оказывает склерозирующее и тромбообразующее воздействие на сосуды [30].

Таким образом, определение содержания гомотеина у беременных может явиться дополнительным способом оценки метаболических процессов в период гестации [31].

Полученные данные свидетельствуют о важной роли ГГЦ, как одного из наиболее значимых маркеров невынашивания беременности и с учетом полной неизученности данной проблемы в Кыргызской Республике, представляется важным проведение исследований, направленных на снижение репродуктивных потерь.

Литература:

1. Алабьева Е.А. Особенности течения исходов беременности у женщин с аутоиммунными нарушениями и наследственными факторами риска тромбоза при привычном невынашивании [Текст] / Е.А. Алабьева // Автореф. дис...канд.мед.наук.-Санкт-Петербург, 2008. - С.2.
2. Чермашенцев А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков [Текст] / А.А. Чермашенцев // Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2005. - С.2.
3. Доброхотова Ю.Э. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Л.З. Файзуллин, Т.Б. Очан с соавт. // Журнал Мать и дитя. – М., 2005. - №17. – 2005. - С.110-112.
4. Шайков Д.А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии осложнений второй половины беременности [Текст] / Д.А. Шайков // Автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва, 2008. - С.2.
5. Костькина Я.М. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохоральной

- ными гематомами [Текст]/Я.М. Костыкина // Автореф. дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2013. - С.1.
6. Плужникова Т.А. Опыт применения фолатина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемией [Текст]/Т.А.Плужникова // Журнал Проблемы репродукции. – М., 2008. - №2. - С.77-79.
 7. Озолия В.С. Гипергомоцистеинемия и акушерская патология [Текст]/ В.С. Озолия, А.С. Ефимов, Е.Н. Абдураб // Статья Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2003. - №4. - С.26-29.
 8. Кашежева А.З. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии [Текст]/А.З.Кашежева, В.С. Ефимов //Тромбоз, гемостаз, реология. -М: 2001. - №5. -С.14-18
 9. Озолия Л.И. / Л.И. Озолия, Л.И. Петрушев, Н.Ю. Шполянская // Тромбоз, гемостаз, реология. – М., 2001. - №5. - С. 47-53.
 10. Steegers-Theunissen R.P. / R.P. Steegers-Theunissen, G.H. Boers, F.J. Trijbels et al. // Metabolism, 1994. - №43(12). - С.1475-1480.
 11. Bonnar J. / J. Bonnar, R. Green, L. Norris // Semin Thromb Hemost, 1998. - №24. - (Suppl 1). - С. 49-53.
 12. Ewart-Toland A./ A.Ewart-Toland, J.Yankowitz, A.Winder et al. // Am J Med Genet, 2000. - № 90(4) - С. 303-309.
 13. Cuba S. C. / S.C. Cuba, L.M. Fink, V. Fonseca, // Am J Clin Pathol, 1996. - № 105. 6. - С. 709-722.
 14. Power R.W. / R.W. Power, R. W. Ewans, A.K. Majors, J.L. Ojimba et al // Am J Obstet Gynec, 1998. - № 179(61). - С. 1605- 1511.
 15. Озолия Л.А. Предгравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией [Текст] / Л.А. Озолия, А.З. Кашежева // Гинекология, 2013. - №2. - С. 67-70.
 16. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве [Текст] / Ю.В.Чушков // Гинекология, 2012. - №17. - С. 867-873.
 17. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности [Текст] / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова // Акушерство и гинекология. – М., 2011. - №2. - С.8-15.
 18. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности [Текст] / О.Н. Беспалова // Акушерство и женские болезни, 2007. - Т. 56. - № 1. - С. 81-95.
 19. Малышева О.В. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови [Текст] / О.В. Малышева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов // Акушерство и женские болезни, 2007. - Т. 56. - №1. - С. 21-27.
 20. Назаренко М.С. Частоты полиморфизмов С677Т и Ф1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы на раннем этапе индивидуального развития человека [Текст] / М.С. Назаренко, В.П. Пузырев, И.Н. Лебедев // Генетика, 2006. – Т. 42. - № 5. - С. 711-717.
 21. Тапильская Н.И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции [Текст]/Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков // Гинекология, 2012. - №3. - С. 70- 74.
 22. Петрищев Н.Н. Тромбогенные и тромборезистентные свойства эндотелия. Система гемостаза [Текст] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Издательство СПбГМУ. – СПб, 2003. - С. 27–40.
 23. Jakubowski H. Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites / H. Jakubowski, R. Glowacki // Adv Clin Chem, 2011. №55. - С. 81–103.
 24. Borowczyk K. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase / K. Borowczyk, D.M. Shih, H. Jakubowski // J Alzheimers Dis, 2012. - №30(2). С. 225–231.
 25. Undas A. Folic acid administration and antibodies against homocysteinylated proteins in subjects with hyperhomocysteinemia / A. Undas, E.Stepień, R. Glowacki et al // Thromb Haemost, 2006. - №96(3). - С. 342–347.
 26. Bogdanski P. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension / P.Bogdanski, E. Miller-Kasprzak, D. Pupek-Musialik et al / Clin Chem Lab Med, 2012. - 50(6). - С.1107–1113.
 27. Jacques P. F. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort / P.F. Jacques, A.G. Boston, P.W. Wilson et al // Am J Clin Nutr, 2001. - №73(3). - С. 621-623.
 28. Озолия Л.А. Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода [Текст] / Л.И. Озолия, И.А. Лапина // Гинекология, 2014. - № 2. - С. 57-61.
 29. Манухин И.Б. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода [Текст] / И.Б. Манухин, М.В. Балуда, И.В. Зинченко // Проблемы репродукции, 2008. - №1. - С. 90-94.
 30. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом [Текст] // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2003. - №15. - С. 5.
 31. Мондоева С.С. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности [Текст] / С.С. Мондоева, Г.А. Суханова, Н.М. Подзолкова, А.А. Левина // Гематология и трансфузиология, 2009. - №6. - С. 34-37.

Рецензент: д.м.н., профессор Лехтман С.М.