

Получена: 3 августа 2016 / Принята: 20 августа 2016 / Опубликовано online: 31 августа 2016

УДК 616.13-004.6-616-092

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (Обзор литературы)

Людмила К. Каражанова, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Айсулу С. Жунуспекова, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра интернатуры по терапии
г. Семей Казахстан.

Резюме

Кардиоваскулярные заболевания занимают первое место среди причин смертности населения. В связи с этим, возрастает актуальность проблемы профилактики, которая направлена на выявление и устранение факторов риска, к которым относят повышенный уровень гомоцистеина в крови.

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и ней родегенеративных заболеваниях. Дефицит витаминов В6, В12, В9, возникший в результате особенностей диеты и нарушения абсорбции, признан одним из основных факторов развития гипергомоцистеинемии. Установлено, что применение препаратов витаминов группы В позволяет уменьшить содержание гипергомоцистеинемии в крови. На основании гомоцистеиновой теории развития атеросклероза объясняется наличие возможной связи гипергомоцистеинемии с формированием сосудистой патологии. Установлено, что применение высоких доз витаминов группы В способствовало значительному снижению прогрессирования атеросклероза на ранних стадиях.

В статье описана роль гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен обзор доказательной базы и отечественных исследований. Сделаны выводы с учетом региональных особенностей и влияния радиационного фактора.

Цель исследования: проведение поиска литературы по изучению гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы: Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах. Было найдено 278 источников, из которых для последующего анализа было отобрано - 63. Ключевые пункты формирования поисковых запросов для поиска литературы были представлены следующими элементами: гомоцистеин, витамины группы В, фолиевая кислота, сердечно-сосудистый риск.

Результаты и выводы: Для пациентов группы высокого риска, к которым относятся пациенты, имеющие личную и семейную предрасположенность к ранней сердечно-сосудистой недостаточности, а также лица с нарушением питания, (синдромом сниженной абсорбции), гипотиреодизмом, почечной недостаточностью, системной красной волчанкой; принимающих такие лекарственные средства, как никотиновая кислота, теofilлин, метотрексат, допамин и те, кто подвергался воздействию оксида азота, необходимо проводить определение плазменного гомоцистеина.

Ключевые слова: гомоцистеин, витамины группы В, фолиевая кислота, сердечно-сосудистый риск.

Summary

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES (Literature review)

Liudmila K. Karazhanova, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Aisulu S. Zhunuspekova, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

**Semey State Medical University,
The Department of internship in internal medicine
Semey, Kazakhstan.**

Cardiovascular diseases are the leading cause of death. In this regard, the importance of the prevention problem increases, which is aimed at the identification and elimination of risk factors, which include elevated levels of homocysteine in the blood.

In recent years, actively studying the possibility of the use of B vitamins in vascular and neurodegenerative diseases. One of the main factors of hyperhomocysteinemia is the deficiency of vitamins B6, B12, B9 resulting from the features of the diet and impaired absorption. It was found that the use of preparations of B vitamins can reduce hyperhomocysteinemia in the blood. On the basis of the theory of homocysteinic atherosclerosis development the presence of possible association hyperhomocysteinemia with the vascular disease formation is explained. It was found that the use of high doses of B vitamins contribute to a significant reduction in the progression of atherosclerosis in the early stages.

The article describes the role of hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease. A review of the evidence base and domestic research is prepared. The conclusions recognizing regional specificities and influence of radiation factor are drawn.

Objective: To conduct a literature search on the study of hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease.

Materials and methods: To achieve this goal was performed a systematic literature search in an online resource. 278 sources were found of which 63 sources were selected for subsequent analysis. Key points forming search queries to search for literature were presented to the following elements: homocysteine, vitamin B, folic acid, cardiovascular risk.

Results and conclusions: For high-risk patients, which include patients with personal or family history of early cardiovascular failure, and those with malnutrition (reduced absorption syndrome), hypothyroidism, kidney disease, systemic lupus erythematosus; taking drugs such as nicotinic acid, theophylline, methotrexate dopamine, and those who are exposed to nitric oxide, it is necessary to carry out the definition of plasma homocysteine.

Keywords: homocysteine, vitamin B, folic acid, cardiovascular risk.

Түйіндеме

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ЖҮРЕК – ҚАНТАМЫР АУРУЛАРЫНЫҢ ҚАУІП-ҚАТЕР ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Людмила Қ. Қаражанова, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Айсұлу С. Жүніспекова, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

**Семей Мемлекеттік Медицина Университеті,
Терапия бойынша интернатура кафедрасы
Семей қаласы Қазақстан.**

Кардиоваскулярны ауру тұрғындар арасында өлім себептерінің ішінде бірінші орын алады. Осыған байланысты қаіп факторларын анықтау және жоюға бағытталған алдын-алу мәселесінің өзектілігі артуда, бұларға қандағы гомоцистеиннің мөлшерінің артуы жатады.

Соңғы жылдары қантамырлық және нейродегенеративті аурулар кезінде В тобының дәрумендерін қолдану мүмкіншілігі зерттелуде. Гипергомоцистеинемия дамуында негізгі фактор болып емдәм ерекшелігі және обсорбция бұзылысы нәтижесінен болатын организмдегі В6, В12, В9 дәрумендерінің жетіспеушілігі екендігі дәлелденген. В тобындағы дәрумендері қолдану қан құрамындағы гипергомоцистеинемияны төмендететіндігі дәлелденді. Гомоцистеинді теория негізінде атеросклероздың дамуы гипергомоцистеинемияның қан тамырларының татологияға әкелетіндігі ретінде түсіндіріледі. В тобындағы дәрумендері жоғары дозада қолдану атеросклероздың ерте кезеңіндегі өршуін айқын төмендететіні дәлелденген.

Мақалада гипергомоцистеинемияны жүрек-қантамыр ауруларының қауіп факторлары ретіндегі рөлі сипатталған. Бұл тұрғыда отандық және дәлелді шолу базалары зерттеулер жасалған. Соған байланысты аймақтық ерекшеліктерді және радиациялық факторларды ескере отырып нәтиже шығарылады.

Зерттеу мақсаты: Жүрек-қантамыр ауруларының қауіп факторлары ретінде гипергомоцистеинемияны меңгеру туралы әдебиеттерді іздеу.

Құралдар мен әдістер: Қойылған мақсатқа жету үшін онлайн ресурстардан жүйелі түрде әдебиеттерді іздеу орындалды. Сонда 278 дерек көздері анықталды, соның ішінде келесі талдауды жасау үшін 63-і таңдалып алынды. Әдебиеттерді іздеу барысында негізгі кілт сөз ретінде мына элементтерді қолданды: гомоцистеин, В тобындағы дәрумендер, фолий қышқылы, жүрек-қантамырлық қауіп.

Нәтижелер мен қорытындылар: Сонымен жоғарғы қауіп-қатер тобындағы науқастарға, ерте жүрек-қантамырлық жетіспеушілік ауруларына жеке отбасылық бейімділігі бар науқастар, сонымен қатар тамақтануы бұзылған, (төмендеген сіңірілу синдромы), гипотиреодизм, бүйрек жетіспеушілігі бар науқастар, жүйелі қызыл жегімен ауыратын науқастар және никотин қышқылы, теofilлин, метотрексат, допамин сияқты дәрілік заттарды қабылдайтындар және азот оксидінің әсерінен шалдыққан науқастар жатады.

Кілт сөздер: гомоцистеин, В тобындағы дәрумендер, фолий қышқылы, жүрек-қантамырлық қауіп.

Библиографическая ссылка:

Қаражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (Обзор литературы) // Наука и Здоровье. 2016. №4. С. 129-144.

Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor of cardiovascular diseases (Literature review). *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 129-144.

Қаражанова Л.Қ., Жүніспекова А.С. Гипергомоцистеинемия жүрек – қантамыр ауруларының қауіп-қатер факторы ретінде (Әдебиеттерге шолу) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 129-144.

Введение

По данным ВОЗ, среди причин смерти 55% составляют болезни системы кровообращения, а в их структуре, в свою очередь, 46,9% приходится на долю ишемической болезни сердца, и 37,6% - на долю цереброваскулярных болезней [1].

Наиболее эффективная стратегия профилактики болезней кровообращения заболеваний включает в себя определение

факторов риска и выявление субъектов с высоким риском. Модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения являются артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет бессимптомный стеноз каротидных артерий, гиперлипидемия, ожирение, низкая физическая активность, неправильное питание, злоупотребление алкоголем, наличие хронического воспалительного процесса, и

немодифицируемые факторы риска (возраст, семейная предрасположенность, генетические нарушения, пол, расовая принадлежность).

Систематическое лечение артериальной гипертонии в течение трех лет обеспечивает снижение в популяции заболеваемости инсультом на 48-50%, инфарктом миокарда - на 18-19%. Существует два основных принципа профилактики заболеваний системы кровообращения - популяционная стратегия (стиль жизни, диета), целевая стратегия (лечение в группах риска). Возможно и их сочетание. Роль немедикаментозных факторов нельзя недооценивать: по данным Национального института сердца, легких и крови США, ограничение потребления соли до 1,5 г в сутки снижает систолическое и диастолическое АД на 5 и 3 мм рт. ст. соответственно, а частоту инсульта - примерно на 30% [2].

Цель исследования: проведение поиска литературы по изучению гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Cochrane Library. Было найдено 278 источников, из которых для последующего анализа было отобрано - 63. Ключевые пункты формирования поисковых запросов для поиска литературы были представлены следующими элементами: гомотеин, витамины группы В, фолиевая кислота, сердечно-сосудистый риск.

Критерии включения публикаций в обзор:

- Публикации за последние 20 лет (в редких случаях возможны ссылки на более ранние публикации, если они имеют научную или историческую ценность в данном контексте);

- Публикации, индексированные в базы PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Cochrane Library;

- Публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами.

- Публикации на русском и английском языках;

Критерии исключения публикаций в обзор:

- Газетные публикации;

- Неопубликованные наблюдения;

- Резюме докладов.

Результаты и обсуждение обзора литературы.

I. Метаболизм гомотеина

В 1932 году Butz L.W. и Vigneaud D.V. [29], впервые описали новую тиол-содержащую аминокислоту гомотеин, которая образуется при метаболизме метионина и подвергается окислению в плазме крови до дисульфидов: гомотеина и цистеин-гомотеина.

Значительная часть гомотеина реметилируется с образованием метионина. Донором метильной группы в этой реакции служит N⁵N¹⁰-метилтетрагидрофолат, который образуется из тетрагидрофолата при участии метиентетрагидрофолат-редуктазы.

Поступающие с пищей фолиевая кислота и ее производные являются основными источниками тетрагидрофолата, при дефиците которых может развиваться гипергомотеинемия.

Реметилирование гомотеина происходит в печени под воздействием гомотеин-метилтрансферазы. В почках под воздействием цистатион-бета-синтетазы (коферментом является витамин В₆) из гомотеина через ряд промежуточных стадий образуется цистеин, который экскретируется с мочой.

После синтеза гомотеин либо удаляется из клеток синтеза в печень и другие клетки, либо подвергается ферментативным преобразованиям. Гомотеин плазмы находится в состоянии следования из мест синтеза к местам метаболизма. Пищевых продуктов, содержащих гомотеин в чистом виде, не существует, в организме он синтезируется из метионина – единственной серосодержащей незаменимой аминокислоты.

Фолиевая кислота и цианкобаламин (В₁₂) участвуют в регулировании метаболических путей, которые катализируются ферментами метилентетрагидрофолатредуктазой (МТГФР) и метионин синтетазой, в то время как пиридоксин (витамин В₆) является кофактором для цистатион-синтетазы. Концентрация плазменного гомотеина обратно пропорциональна концентрации фолиевой кислоты, витамина В₆, и витамина В₁₂ [4,5].

Количество употребляемого с пищей белка, не влияет непосредственно на концентрацию гомоцистеина крови, однако, однократная оральная доза метионина в количестве 100 мг на килограмм массы тела может привести к увеличению концентрации гомоцистеина в крови. Данный феномен также используется в качестве диагностического теста для определения дефектов метаболизма гомоцистеина. Уровень гомоцистеина в плазме крови, который соответствует норме, составляет от 5 до 15 мкмоль/литр. Предпочтительными в отношении прогноза атеросклероза является концентрация гомоцистеина ниже 10 мкмоль/литр. Легкая форма гомоцистеинемии соответствует концентрации гомоцистеина: 16-30 мкмоль/литр, промежуточная - 31-100 мкмоль/литр, и тяжелая >100 мкмоль/литр гомоцистеина.

В течение жизни концентрации гомоцистеина в крови постепенно повышается. В раннем детстве она составляет примерно 5 мкмоль/литр. У взрослого мужчины концентрация гомоцистеина выше, чем у женщин. В постменопаузе концентрация гомоцистеина также имеет тенденцию к повышению. Вероятно, это связано с тем, что до наступления менопаузы эндотелий женщины защищен эстрогенами, так как они способствуют вазодилатации путем воздействия на гладкомышечные клетки сосудов, эстрогены также влияют на соединительную ткань, замедляя развитие атеросклероза. Более того, эстрогены увеличивают интенсивность фибринолиза. С возрастом растет число лиц с клиническими проявлениями гипергомоцистеинемии. Это, прежде всего, связано с нарушением работы почек.

Применение пищевых добавок, содержащих фолиевую кислоту в дозе, 0,2- 15 мг в день приводит к снижению уровня плазменного гомоцистеина без проявлений токсичности. Данные мета-анализа 12 клинических исследований показали снижение уровня гомоцистеина на 25 %, может быть достигнуто при назначении 0,5 - 5,7 мг/сутки фолиевой кислоты; дополнительное снижение на 7% достигается при дополнительном назначении витамина В₁₂ (0.02 -1 мг в день) [6,

7]. При выраженной недостаточности кобаламина, при промежуточной и тяжелой гипергомоцистеинемии, прием витамина В₁₂ может нормализовать концентрацию гомоцистеина в примерно 70% случаях. Сочетание нескольких витаминов, включающих фолиевую кислоту (0,65 мг/день), витамин В₆ (10 мг /день), и витамин В₄ (0.4 мг/день) эффективно снижает уровень гомоцистеина у больных легкой и промежуточной гомоцистеинемией [6, 7, 8].

Другие витамины также могут оказывать влияние на уровень плазменного гомоцистеина. Ежедневный прием 0,6 мг рибофлавина, функционирующего в качестве кофактора МТГФР приводит к незначительному снижению уровня гомоцистеина (0,475 мкмоль/л). Фармакологическая доза никотиновой кислоты (3000 мкг/день) может привести к значительному повышению его уровня. Исследования показали, что люди, регулярно использующие мультивитаминные комплексы имеют более низкие показатели гомоцистеина, чем те, кто их не использует. Это также относится и к концентрации плазменного уровня фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂. По данным Malinow ежедневный прием обогащенных круп, содержащих 499 - 650 мкг фолиевой кислоты по одну порцию при сочетании с рекомендуемой ежедневной нормой других витаминов (В₁₂, В₆) приводит к снижению концентрации гомоцистеина на 14% [9].

II. Регуляция метаболизма гомоцистеина

В путях синтеза гомоцистеина имеется два пути регулирования. Первым является распределение метионина между конкурирующими реакциями белков и синтеза аденозилметионина. Во втором принимают участие ферменты, использующие гомоцистеин. Регуляция на уровне ферментов связана с концентрацией фермента в тканях, которая в свою очередь зависит от возраста, диеты и приема гормональных и других препаратов. Важны также кинетические особенности каждого индивидуального фермента, его приверженность к субстрату и ответ на воздействие эфффекторов.

Метаболизм гомоцистеина в сосудистой системе определяется фолат-зависимым

ремитилированием и высвобождением его из клеток. Бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы (BHMT) присутствует только в печени и почках. Цистатион-бета-синтаза определяется только в некоторых тканях, ее периферическая активность слишком низка для того, чтобы внести значительный вклад в метаболизм гомоцистеина. Это означает, что как только возможности фолат-зависимого ремитилирования гомоцистеина истощаются, он начинает секретироваться в кровь с помощью неизвестных пока транспортных систем. Высвобождение гомоцистеина необходимо для обеспечения низкого его внутриклеточного содержания и предотвращения накопления аденозилметионина. Поэтому транспорт восстановленного гомоцистеина может строго регулировать его концентрацию в клетках [10].

В клетках глутатион, цистеин и гомоцистеин находятся в восстановленной форме. После выхода гомоцистеина из эндотелиальной клетки в кровь, он окисляется под воздействием кислорода. Гомоцистеин в крови окисляется до дисульфида с различными тиол-содержащими соединениями: белками, цистеином и собой. Из-за окисления в плазме только 1 % общего количества гомоцистеина присутствует в восстановленной форме. Это означает, что при умеренной гипергомоцистеинемии с общим количеством гомоцистеина около 20 микромоляр/л, только 0,2 микромоляр/л присутствует в свободной восстановленной форме. В настоящее время считается, что для восстановленной и окисленной формы гомоцистеина существуют разные транспортные системы [10]. В клетке, фактически, весь гомоцистеин присутствует в восстановленной форме. Избыток гомоцистеина не устраняется путем связывания с белками и секретировается в кровь транспортными системами - носителями восстановленного гомоцистеина. Внутриклеточная концентрация гомоцистеина строго регулируется, потому что его высокая концентрация приводит к увеличению уровня аденозин-глицина, ингибирующего трансметилирование с помощью аденозин-метионина. Как только носитель восстановленного гомоцистеина транспортирует его в кровь, он тут же превращается в

дисульфид под воздействием высоких концентраций кислорода. Окисленный гомоцистеин не может не посредственно переноситься из плазмы в эндотелиальные клетки или клетки крови через носители восстановленного гомоцистеина. Транспорт через носители восстановленного гомоцистеина строго регулируется, в противном случае окисление гомоцистеина в плазме приводило бы к массивному высвобождению гомоцистеина из клетки.

Как уже ранее указывалось, 99 % гомоцистеина в крови находится в окисленной форме. Поглощение клетками или почками окисленной формы гомоцистеина требует специальных носителей, каналов и рецепторов. Печень поглощает и метаболизирует большую часть гомоцистеина, связанного с белками плазмы, поскольку печень содержит все ферменты, необходимые для метаболизма гомоцистеина, в достаточной концентрации. Почка может метаболизировать низкомолекулярные дисульфиды гомоцистеина, такие как гомоцистеин-цистеин-смешанные дисульфиды, такие как в процессе фильтрации крови в почке наиболее низкомолекулярные дисульфиды, не связанные с белками, проходят через почечные канальцы, где гомоцистеин может восстанавливаться и метаболизироваться. По данным Refsumetal., около 70 % гомоцистеина в плазме метаболизируется почками [271].

III. Генетические нарушения метаболизма гомоцистеина и патогенетические пути повреждающего действия гипергомоцистеинемии.

Гомоцистеинурия - это редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, встречающееся примерно 1:200 000 рождений, является результатом нарушения деятельности цистатион β-синтазы, метионин синтазы, метионин-тетрагидрофолатредуктазы. Дефект обусловлен возникновением различных типов мутаций: слайсинг, нонсенс- и миссенс-мутаций. Мутация, затрагивающая путь транссульфурирования, при котором конечным продуктом является цистеин, приводит к повышению концентрации в плазме как гомоцистеина, так и метионина. В случае

нарушения реакций реметилирования, концентрация метионина в плазме крови остается в пределах нормы или незначительно снижается [18].

У пациентов наблюдается тяжелая гипергомоцистеинемия, тромбозы, а в моче определяется гомоцистеин. Особенности клинической картины помимо различных фенотипических маркеров (аномалии скелета, органов зрения, умственной отсталости, высокой частоты сосудистой патологии), включающей в себя раннее развитие атеросклероза, указывает на то, что гипергомоцистеинемия не является безвредным феноменом. Установлено, что у 50 % гомозигот развиваются инфаркт миокарда, инсульт, легочная эмболия. Наблюдение за 80 клиническими и эпидемиологическими случаями гомоцистеинурии позволило сделать вывод о том, что повышенное содержание гомоцистеина является фактором риска развития сосудистого атеросклероза и также артериального и венозного тромбоза [13,24].

IV. Гомоцистеин и тромбофилия

Патогенез развития тромбоза и атеросклероза у лиц с гипергомоцистеинемией еще до конца не изучен.

По последним данным, большинство показателей гемостаза, свидетельствующих о состоянии гиперкоагуляции, такие как APC, комплексы тромбин-антитромбин, повышены у больных с цистотион-бутион-синтетазной мутацией. У них также отмечено снижение концентрации в плазме фактора VII и других витамин К-зависимых белков, что ранее связывали в основном с погрешностями в диете. Низкая концентрация фактора VI в плазме у больных с тяжелой гипергомоцистеинемией скорее всего свидетельствует об активации коагуляционного каскада и увеличении вероятности гиперкоагуляционных состояний при гомоцистеинурии [22].

Окисленный димергомоцистеина, гомоцистин, способен активировать XII фактор, и следовательно внедрение в сосудистую стенку серо-содержащих субстанций приводит к возникновению протромботических состояний. На данный

момент стали известны и другие потенциальные механизмы возникновения дисфункции эндотелия и поражения его при гипергомоцистеинемии. В плазме крови при повышении концентрации гомоцистеина повышается концентрация тканевого фактора. Повышение этого ключевого белка внешнего пути коагуляции связано со способностью гомоцистеина в четыре раза увеличивать количество мРНК тканевого фактора [30].

Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина. Активация этих белков связана с воздействием гомоцистеина на протеин C. Гомоцистеин значительно снижает активацию протеина C путем конкурентного ингибирования тромбомодулин-тромбинного взаимодействия, необходимого для активации тромбином протеина C.

Гомоцистеин, также, способен вмешиваться в процессы регуляции фибринолиза. Он снижает количество клеточных участков связанных с тканевым активатором плазминогена (t-PA). Уменьшение активности тканевого плазминогена происходит в результате конкурирующего взаимодействия гомоцистеина и t-PA с одними и теми же рецепторами посредством кофактора аннексина II, что ведет к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности.

Повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов реализуется за счет прямого повреждающего действия на сосуды продуктов ауто окисления, усиления перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, а также угнетения синтеза ДНК в эндотелиоцитах. Кроме того, гомоцистеин способен запускать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет продукции циклина A. Помимо нарушения эндотелиальной функции гомоцистеин участвует в усилении тромбогенеза за счет воздействия на тромбоциты (увеличение адгезии и агрегации, активации синтеза тромбоксана B) и плазменные факторы гемостаза (активация фактора XII, увеличение сродства липопротеина C, блокирование связывания тканевого активатора плазминогена с эндотелием).

V. Гомоцистеин и риск заболеваний системы кровообращения.

Гипергомоцистеинемия является мультифакториальным процессом, с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма гомоцистеина.

Образ жизни также является важной составляющей гипергомоцистеинемии. Сюда также относится и недостаток фолиевой кислоты в пище, курение, злоупотребление алкоголем, кофе (больше 4 чашек в день). При этом кофеин играет довольно «механическую роль», опосредуя свой эффект через влияние на функцию почек, а с другой стороны, через взаимодействие с витамином В₆ (снижая его уровень). Алкоголь также влияет на уровень гомоцистеина. Так, при острой алкогольной интоксикации уровень гомоцистеина повышается, возможно, это связано с прямым ингибированием метионин-синтетазы ацетальдегидом. При хроническом алкоголизме имеет место снижение уровня фолатов, витамина В₁₂ и В₆. Снижение всасывания также может играть важную роль в генезе гипергомоцистеинемии у хронических алкоголиков.

Большинство лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня гомоцистеина в плазме крови как правило опосредуют этот эффект либо через нарушение абсорбции в кишечнике, либо через нарушение метаболизма фолатов, кобаламина или витамина В₆. Так, например, «антифолатный», препарат метотрексат (MTX) ингибирует дегидрогеназу. Уровень гомоцистеина повышается в течение нескольких часов после инфузии высоких доз MTX при терапии злокачественных новообразований.

Большинство противосудорожных препаратов также могут стать причиной гипергомоцистеинемии через влияние на метаболизм фолата. Уровень гомоцистеина в плазме повышается в течение нескольких часов при анестезии закисью азота. Иммуносупрессивная терапия циклоспорином А (Cy A) также повышает уровень гомоцистеина в плазме и наблюдается у пациентов с трансплантированными органами (почки, сердце). Среди клинических состояний почечная недостаточность является наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии [14].

Хронические воспалительные заболевания кишечника также предрасполагают к гипергомоцистеинемии. В первую очередь, это связано с мальабсорбцией и нарушением всасывания витаминов В₁₂ и фолата.

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (OR) у лиц с гипергомоцистеинемией составляет 1,7 (95% доверительный интервал [ДИ], от 1.5 до 1.9).

Для инсульта, OR составил 2.5 по результатам 9 исследований (95% ДИ, 2.0 до 3.0).

Наблюдение за 587 мужчинами и женщинами в течение в среднем 4,6 лет, показало, что смертность среди лиц с уровнем гомоцистеина ≥ 15.0 мкмоль/л составила 24,7% в сравнении с 3,8% среди лиц, с уровнем гомоцистеина < 9.0 мкмоль/литр. По данным исследования атеросклеротического риска в обществе, утолщение среднего слоя интимы каротидной артерии также ассоциировано с высоким уровнем гомоцистеина. Более того, у лиц участвовавших во Фрамингемском исследовании, степень стеноза была обратно пропорциональна количеству принимаемой фолиевой кислоты и витамина В₆. Данные анализа того же Фрамингемского исследования показали, что количество принимаемых фруктов и овощей обратно пропорционально частоте инсультов. Исследователи указали на потенциальную роль потребления фолиевой кислоты с пищей в целях снижения уровня гомоцистеина, как возможного механизма обеспечивающего защитный эффект здорового питания в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

На основании этих позитивных ассоциаций, Omenn et. al. предположили "наиболее точный показатель" риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, связанной с повышением концентрации плазменного гомоцистеина. Авторы сравнили относительные риски при уровне гомоцистеина >15 и <10 мкмоль/литр после стандартизации других факторов риска и предложили, что такой риск соответствует риску при концентрации плазменного холестерина в пределах 4,9 – 7,1 мкмоль/л.

Таблица 1.

Причины гипергомоцистеинемии.

Наследственные	Ферментопатии:
	Дефектцистатион-бета-синтетазы
	Недостаточность метионин-синтетазы
	ТТ генотип (термолабильный вариант) Метилентетрагидрофолат-редуктазы
Приобретенные	Алиментарная недостаточность:
	Дефицит фолиевой кислоты, Витаминов В12 и В6
	Заболевания:
	Псориаз
	Гипотиреоз
	Хроническая почечная недостаточность
	Злокачественныеновообразования:
	Карциномы молочной железы, яичников, поджелудочной железы, острый лимфолейкоз
	Лекарственныепрепараты:
	Цитостатики (метотрексат)
	Противоэпилептические препараты (фенитонин, карбамазепин)
	Метилксантины
	Оральные контрацептивы

VI. Диагностика и лечение повышенного уровня гомоцистеина.

Исследование уровня гомоцистеина обычно производится натощак. Наиболее распространенным методом определения гомоцистеина в плазме крови является жидкостная хроматография высокого разрешения, также используется иммуноферментный анализ.

Наиболее целесообразным является определение концентрации гомоцистеина у пациентов "высокого риска", т.е. у лиц с выраженной семейной предрасположенностью к развитию раннего атеросклероза, особенно, когда отсутствуют другие факторы риска, и также членов их семей, т.к. гипергомоцистеинемия при ССЗ передается по аутосомно-доминантному механизму.

После обнаружения высокой концентрации гомоцистеина, необходимо проверить витаминный статус, учитывая наличие обратной взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и уровнем фолиевой кислоты, В6 и В12.

Данные о том, что использование витаминов благоприятно сказывается на снижении прогрессирования атеросклероза ограничено одним исследованием, где

наблюдали 38 пациентов с концентрацией гомоцистеина >14 μmol/L, у которых применение высоких доз фолиевой кислоты (2,5 и 5 mg/день) совместно с витамином В6 и витамином В12 привело к снижению частоты прогрессирования закупорки каротидной артерии, которые определялись с помощью ультразвукового исследования в течение 4,4±1,5 лет. В исследовании мужчин и женщин моложе 60 лет, риск увеличивался при концентрации (10,3 μmol/L). В исследовании больных переживших инфаркт миокарда, уровень гомоцистеина составил 9,8 μmol/L. Более того, исходным уровнем гомоцистеина, ассоциированного с риском смерти явился уровень <9,0 μmol/L- <10,0 μmol/L[11, 19].

Поэтому, базальный уровень гомоцистеина <10 μmol/L, является терапевтической целью для больных с высоким риском.

В соответствие с этим, субъекты с уровнем гомоцистеина ≥10.0 μmol/L должны поддерживать диету, богатую фолиевой кислотой.

Пациенты должны повторить измерение уровня гомоцистеина через 1 месяц после следования предписанной диете. Если снижения уровня плазменного гомоцистеина не достигнуто, то назначается ежедневное

употребление витаминов, содержащих 400 μg фолиевой кислоты, 2 μg витамина B_6 и 6 μg витамина B_{12} или прием "100% обогащенного" завтрака из хлопьев, содержащего те же количества витаминов на каждую порцию в течение 1 месяца. Если такое лечение останется не эффективным, то для снижения базального уровня гомоцистеина у пациентов с высоким риском назначается комбинация фолиевой кислоты (1 mg), витамина B_6 (25 mg), и витамина B_{12} (0,5 mg) для ежедневного приема. Лицам, резистентным к витаминотерапии назначается бетаин.

VII. Заключение.

Хотя существуют достаточные эпидемиологические данные о взаимосвязи концентрации плазменного гомоцистеина и частотой ЗСК, населению в целом, рекомендуется следовать рекомендациям по приему фолиевой кислоты, витамина B_6 и витамина B_{12} , что может производиться через прием овощей, фруктов, соевых, рыбы и обогащенных хлопьев и круп.

Для пациентов группы высокого риска, к которым относятся пациенты, имеющие личную и семейную предрасположенность к ранней сердечно-сосудистой недостаточности, а также лица с нарушением питания, (синдромом сниженной абсорбции), гипотиреозом, почечной недостаточностью, системной красной волчанкой; принимающих такие лекарственные средства, как никотиновая кислота, теofilлин, метотрексат, допамин и те, кто подвергался воздействию оксида азота, необходимо проводить определение плазменного гомоцистеина. Наиболее предпочтительной концентрацией гомоцистеина является (10.0 $\mu\text{mol/L}$). Этой группе пациентов рекомендовано увеличение приема пищи, богатой витаминами (фолиевой кислотой, витамином B_6 , витамином B_{12}), или обеспечить ежедневный прием тех же витаминов в следующих дозировках:

- 1) 0,4 мг фолиевой кислоты,
- 2) 2 мг витамина B_6 ,
- 3) 6 μg витамина B_{12} ,

4) проведение регулярного медицинского осмотра и мониторинга уровня гомоцистеина 1 раз в 2 месяца.

Вклад авторов:

Каражанова Л.К. - основная идея статьи.

Жунуспекова А.С. – написание статьи.

Конфликта интересов нет.

Литература:

1. Акильжанова А.Р., Такамура Н., Каражанова Л.К. и др., Ассоциация между генотипом С677Т/МТНFR и концентрацией гомоцистеина в казахстанской популяции // Терапевтический вестник. Материалы II съезда терапевтов Республики Казахстан. 2009. №3 (23). С.21-27

2. Пивина Л.М., Ансаликов К.Н., и др., Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития артериальной гипертонии у потомков лиц, подвергшихся облучению // Материалы 10-ого Всероссийского конгресса. 2014. С. 13

3. Пивина Л.М., Рахыпбеков Т.К., и др., Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Предикторы развития болезней системы кровообращения у потомков лиц, экспонированных радиацией. // Материалы 10-ого Всероссийского конгресса 2014. С 71

4. Рахыпбеков Т.К., и др., Донозологическая диагностика и профилактика болезней системы кровообращения у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора, на основе изучения генного полиморфизма // Наука и здравоохранение. 2012. №3. С. 13-14.

5. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина // Кардиология. 2005. №9. С. 22

6. Снежицкий В.А., Снежицкий В.А., Пырочкина В.М., и др. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Монография. Гродно: ГрГМУ, 2011. С. 292

7. Чиныбаева Л.А., Каражанова Л.К., Икласова Б. Гомоцистеин и липопротеин А - важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Материалы 9-ого Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология». 2007. С. 301

8. Чиньбаева Л.А. Гомоцистеин - новый сосудистый фактор риска // Методические рекомендации. Семипалатинск. 2004. С. 23
9. Albert C. M., et al. Effect of Folic Acid and B Vitamins on Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality Among Women at High Risk for Cardiovascular Disease: A Randomized Trial // JAMA. 2008. P.29
10. Andrew G., Bostom, M.D., et al. Homocysteine-Lowering and Cardiovascular Disease Outcomes in Kidney Transplant Recipients Primary Results From the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial // JAMA. 2009. P.24
11. Armitag Jane M. et al. Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial (SEARCH) // JAMA. 2010. p.303
12. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L., Hume A.L., Yoburn D., Nadeau M.R., Bendich A. Selhub., J. Rosenberg H.C. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney int.* 2006. P. 34
13. Bostom A.G., Jacques P.F., Nadeau M.R., Williams R.R., Ellison R.C. Sel. POSL melhionineloadhypcrhomocystcinemia in personswilli normal Fasting total plasma homocysteine. initial results from the NH1.BI family Heart Study // *Atherosclerosis.* 1995. P.167-151.
14. Board Washington Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B, Folate, VitaminB₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. *Food and Nutrition // DC : Institute of Medicine (National Academy Press), 1998. P.3-5*
15. Clarke R. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease // *N Engl J Med.* 1991. P.49-55
16. Cagnacci A., Baldassari F., Rivolta G., Arangino S., Volpe A. Relation of homocysteine, folate and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women // *Bone* 33. 2003. P.956–959
17. Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J. Endocrinol* 12002. P.40–43
18. Chan J.L., Mantzoros C.S. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa // *Lancet.* 2005. P.74–85
19. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry // [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: .11.2013).
20. Ducey P, Amling M, Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell.* 2000 P. 197–201
21. Elijahu H., Mizrahi D.W., Jacobsen R.P. Fridland. Plasma Homocysteine: A new risk factor for Alzheimers Disease // *JAMA J.* 2002. Vol. 4. № 60. P. 187–190.
22. Ebbing M., et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. 300:795–804. PUBMED: 18714059]
23. Jamison R.L. et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2007. 298: P. 63-70.
24. Ford E.S. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies // *Int J Epidemiol* 2002. P. 59-70.
25. Fox K., Mulcahy D., Findlay I. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* 1996. V. 17. P. 96-103.
26. Goette A., Lendeckelb U., Klein H.U. Signal transduction systems and atrial fibrillation // *Cardiovascular Research.* 2002. Vol. 54. P. 247-258.
27. Groyer E., Caligiuri G., Laschet-Khallou J., Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis // *Press. Med.* 2006. Vol. 35, № 1-2. P. 475-486.
28. Galan S., et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. SU.FOL.OM3 Collaborative Group *BMJ* 2010; (Published 29 November 2010) P. 13-17
29. Guba S.C., Fonseca V., Fink L.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // *Seminars*

sinthrombosis and hemostasis, 1999. Vol.25. P.13-15.

30. *Holloway W.R., Collier F.M., Aitken C.J et al.*, Leptin inhibits osteoclast generation // *J Bone Miner Res.* 2002. P. 200–209

31. *Heinz J., et al.* B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial // *J.* 2008, 305(24). P.86-90

32. *Halvorsen B., Waehre T., Scholz H. et al.* Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism // *J. Lipid. Res.* 2005. Vol. 46, № 2. P. 211-219.

33. *Harb T.S., Zareba W., Moss A.J. et al.* Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction // *Am J Cardiol* 2002. Vol.89. P. 216-221.

34. *Hamrick M.W., Pennington C, Newton D, Xie D, Isaacs C.* Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine // *Bone.* 2004. P. 376–383

35. *Homocysteine Studies Collaboration.* Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA.* 2002. 288(16). 2015-2022

36. *Hemingway H., Crook A.M., Feder G. et al.* Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization // *New Engl. J. Med.* 2001. V.344. P. 645-654.

37. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Developed with the special Contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions // *European Heart Journal.* 2010. Vol.31. P.2501-2555.

38. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration // *BMJ.* 1998. 316. P. 894-898.

39. *Lemos P.A., Hoyer A., Serrays P.W.* Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician // *Coronary Artery Dis.* 2004. Vol. 15. P. S1 - S15.

40. *May H.T. et al.* Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart

failure in patients with and without coronary artery disease // *Cardiology.* 2007. Vol. 107. № 3. P. 178-184.

41. *Malinow M.R., Duell P.B., Hess D.L., Anderson P.H., Kruger W.D., Phillipson B.E., Gluckman R.A., Block P.C., Upson B.M.* Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease // *J. Med* 1998. P.1009-1015

42. *Malinow M.R., Stampfer M.J.* Role of plasma homocyst(e)ine in arterial occlusive diseases // *Clin Gmn,* 1994. P. 857-858.

43. *Marti-Carvajal A.J. et al.* Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events (Review). Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009.

44. National institutes of health consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy 2001 // *JAMA* 285 (6) P.785–795

45. PACIFIC Study Group. Dose-dependent effects of folic acid on plasma homocysteine in a randomized trial conducted among 723 individuals with coronary heart disease. *EJH* 2002;23:1509–15. [MEDLINE: 12395803]

46. *Pepine C.L., Abrams J., Marks R.G. et al.* Characteristics of a contemporary population with angina pectoris // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1994. V. 74. P. 226-231.

47. The VITATOPS Trial Study Group. B-vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2010; 9: 855-65

48. *Schnyder G. et al.* Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 973-9.

49. *Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. et al.* Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996. V. 27. P. 311-316.

50. *Re Fsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E.* Homocysteine and cardiovascular Disease // *Annu Rev Med* 1998;49: 31-62.

51. Recommendations of the USA National health Institute on primary prevention of hypertension. 2002. P.44-49

52. Robinson K., Arheatt K., Re&um H., Brattstrora L., Boers G., Ueland P., Rubba P., Palma-Reis R., Meleady R., Daly L., Witteman J., Graham I. Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease // European COMAC Group. *Circulation*. 1998. 97:437-443.

53. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease // *Am J Med*. 2005. 118:1250–1255

54. Scotece M., Conde J., Vuolteenaho K. et al. Adipokines as drugtargets in joint and bone disease // *Drug Discov Today*. 2014. P. 241–258

55. Tyagi N, Vacek T.P, Fleming J.T, Vacek J.C., Tyagi S.C. Hyperhomocysteinemia decreases bone blood flow // *Vasc Health Risk Manag*. 2011. P.33–35.

56. Thomas T., Gori F., Khosla S., Jensen M.D., Burguera B., Riggs B.L. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999, 140:1630–1638.

57. Ueland P.R., Refsum H.; Stabler S.P., Malinow M.R., Andersson A., Allen R.H. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications // *Clin Chem*. 1993. 39:1764-1779.

58. Van Meurs J.B.J, Dhonukshe-Rutten R.A.M., Pluijm S.M .et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture // *N. Engl J*. 2004. *Med* 350:2033–2041

59. Van Domburg R. T. Long-term clinical outcome after coronary balloon angioplasty: identification of a population at low risk of recurrent events during 17 years of follow-up / R. T. Van Domburg, D. P. Foley, P. J. de Feyter / *European Heart Journal*. 2001. Vol.22. P.934-41.

60. WENBIT Effect of Homocysteine-Lowering B vitamin Treatment on Progression of Coronary Artery Disease. A Western Norway B Vitamin Intervention Trial Substudy. 2008. P.19-22

61. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1

diabetes mellitus // *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003. Vol. 3. № 5. P. 334–405.

62. World Health Report. WHO.-2002.P.77-82

63. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial // *JAMA*. 1997. P. 715—721.

References:

1. Akil'zhanova A.R., Takamura N., Karazhanova L.K. i dr., Assotsiatsiya mezhdru genotipom C677T/MTHFR i kontsentratsiei gomotsisteina v kazakhstanskoi populyatsii [Association between genotype C677T/MTHFR and concentration of homocysteine in the Kazakh population]. *Terapevticheski vestnik, Materialy II s'ezda terapevtov Respubliki Kazakhstan* [Therapeutic herald]. 2009. №3 (23), pp.21-27

2. Pivina L.M., Apsalikov K.N., i dr., Arterial'naya gipertoniya kak factor riska serdechno-sosudistykh zabolevanii. Risk razvitiya arterial'noi gipertonii u potomkov lits, podvergshikhsya oblucheniyu [Arterial hypertension as a risk factor for cardiovascular disease. The risk of developing hypertension in offspring of persons exposed to radiation] *Materialy 10-ogo Vserossiiskogo kongressa* [Proceedings of the 10-nd all-russian congress] (City of Moscow). 2014. p.13

3. Pivina L.M., Rakhypbekov T.K., i dr., Arterial'naya gipertoniya kak factor riska serdechno-sosudistykh zabolevanii. Prediktory razvitiya bolezni sistemy krovoobrashcheniya u potomko lits, eksponirovannykh radiatsiei. [Arterial hypertension as a risk factor for cardiovascular disease. Predictors of cardiovascular disease in offspring of persons exposed to radiation]. *Materialy 10-ogo Vserossiiskogo kongressa* [Proceedings of the 10-nd all-russian congress] (City of Moscow) 2014. p.71

4. Rakhypbekov T.K., i dr., Donozologicheskaya diagnostika i profilaktika bolezni sistemy krovoobrashcheniya u lits, podvergavshikhsya vozdeistviyu radiatsionnogo faktora, na osnove izucheniya gennog polimorfizma. [Prenosological diagnosis and prevention of cardiovascular disease in people

exposed to radiation, based on the study of gene polymorphism]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2012. №3, p.13-14.

5. Soboleva E.V. Gomotsisteinemiya kak mishen' terapevticheskogo vozdeistviya u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa. Effekty simvastatina. [Homocysteinemia as a therapeutic target in patients with coronary heart disease. Effects of simvastatin]. *Kardiologiya*. [Proceedings of the 9-th all-russian scientific-educational forum «Cardiology»], 2005, №9, p. 22

6. Snezhitskii V.A., Snezhitskii V.A., Pyrochkina V.M., i dr., *Klinicheskie aspekty gipergomotsisteinemii* [Clinical aspects of hyperhomocysteinemia]. Monografiya Grodno: GrGMU, 2011. p. 292

7. Chinybaeva L.A., Karazhanova L.K., Iklasova B., Gomotsistein i lipoprotein A — vazhnyi faktor riska serdechno-sosudistyykh oslozhneniiyu [Homocysteine and lipoprotein A - an important risk factor for cardiovascular events] *Materialy 9-ogo Vserossiiskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Kardiologiya»* [Proceedings of the 9-th all-russian scientific-educational forum «Cardiology»] (City of Moscow). 2007. p. 301

8. Chinybaeva L. A. *Gomotsistein – novyi sosudisty faktor riska* [Homocysteine – new vascular risk factor] Metodicheskie rekomendatsii [Guidelines]. Semipalatinsk. 2004. p. 23

9. Albert C. M., et al. A Randomized Trial. Effect of Folic Acid and B Vitamins on Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality Among Women at High Risk for Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2008. p.29

10. Andrew G., Bostom, M.D., et al. Homocysteine-Lowering and Cardiovascular Disease Outcomes in Kidney Transplant Recipients Primary Results From the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial. *JAMA* 2009. p.24

11. Armitag Jane M. et al. Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial (SEARCH). *JAMA*. 2010. p.303

12. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L., Hume A.L., Yoburn D., Nadeau M.R., Bendich A.Selhub., J. Rosenberg H.C., High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney int.* 2006 p. 34

13. Bostom A.G., Jacques P.F., Nadeau M.R., Williams R.R., Ellison R.C., Sel. POSL melhioninelo adhypcrhomocystcinemia in persons with normal Fasting total plasma homocysteine. initial results from the NH1.BI family Heart Study. *Atherosclerosis*. 1995. P.167-151.

14. Board Washington Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Food and Nutrition. DC: *Institute of Medicine (National Academy Press)*, 1998. pp.3-5

15. Clarke R., et al., Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991, p.49-55

16. Cagnacci A., Baldassari F., Rivolta G., Arangino S., Volpe A Relation of homocysteine, folate and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*, 2003, 33. pp.956–959

17. Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J. Endocrinol*, 2002, 1. pp.40–43

18. Chan J.L., Mantzoros C.S., Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet*, 2005. pp.74–85

19. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry. [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: .11.2013).

20. Ducy P., Amling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000. pp. 197–201

21. Elijah H., Mizrahi, D.W. Jacobsen, R.P. Fridland. Plasma Homocysteine: A new risk factor for Alzheimers Disease. *JAMA J.* 2002. Vol. 4. № 60. pp.187–190.

22. Ebbing M, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008. 300:795–804. PUBMED: 18714059]

23. Jamison R.L. et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage

renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007. 298:pp. 63-70.

24. Ford E.S, and others. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2002. pp. 59-70.

25. Fox K., Mulcahy D., Findlay I. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 1996. V. 17. P. 96—103.

26. Goette A., Lendeckelb U., Klein H.U. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002. Vol. 54. pp. 247-258.

27. Groyer E., Caligiuri G., Laschet-Khallou J., Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis. *Press. Med*. 2006. Vol. 35, № 1-2. pp. 475-486.

28. Galan S., and others., Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. SU.FOL.OM3 Collaborative Group. *BMJ*, 2010; (Published 29 November 2010) .pp. 13-17

29. Guba S.C., Fonseca V., Fink L.M hyperhomocysteinaemia and thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 1999.-Vol.25.P.13-15.

30. Holloway W.R, Collier FM, Aitken C.J et al., Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*, 2002 P. 200—209

31. Heinz J., et al., B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *J. Lipid. Res*. 2008, 305(24) pp.86-90.

32. Halvorsen B., Waehre T., Scholz H. et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism. *J. Lipid. Res*. 2005. Vol. 46, № 2. pp. 211-219.

33. Harb T.S., Zareba W., Moss A.J. et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2002. Vol.89. P. 216-221.

34. Hamrick M.W, Pennington C, Newton D, Xie D, Isaacs C Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone*. 2004. pp. 376—383

35. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002. 288(16) pp.2015-2022

36. Hemingway H., Crook A.M., Feder G. et al. *New Engl. J. Med*. 2001. V.344. pp. 645—654.

37. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Developed with the special Contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European Heart Journal*. 2010. Vol.31 pp.2501-2555.

38. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1998, 316. pp.894-898.

39. Lemos P.A., Hoyer A., Serrays P.W. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coronary Artery Diseases*. 2004. Vol. 15. P. pp.11-15

40. May H.T. et al. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology*. 2007. Vol. 107. № 3. pp. 178-184.

41. Malinow M.R, Duell P.B., Hess D.L., Anderson P.H., Kruger W.D., Phillipson B.E, Gluckman R.A., Block P.C., Upson B.M., Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *J. Med*. 1998 pp. 1009-1015

42. Malinow M.R, Stampfer M.J. Role of plasma homocyst(e)ine in arterial occlusive diseases. *Clin Gmn*, 1994. pp.857-858.

43. Marti-Carvajal A.J. et al., Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events (Review). Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009.

44. National institutes of health consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy 2001. *JAMA*. 285 (6) pp.785—795

45. PACIFIC Study Group. Dose-dependent effects of folic acid on plasma homocysteine in a randomized trial conducted among 723 individuals with coronary heart disease. *EHJ* 2002;23:1509—15. [MEDLINE: 12395803]

46. Pepine C.L., Abrams J., Marks R.G. et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1994. V. 74. pp. 226-231.
47. The VITATOPS Trial Study Group. B-vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2010;9:855-65
48. Schnyder G, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:973-9.
49. Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996. V. 27. pp. 311-316.
50. Refsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E., Homocysteine and cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 1998; 49: pp.31-62.
51. Recommendations of the USA National health Institute on primary prevention of hypertension. 2002. pp.44-49
52. Robinson K., Arheatt K., Reum H., Brattstrora L., Boers G., Ueland P., Rubba P., Palma-Reis R., Meleady R., Daly L., Wittman J., Graham I., Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation.* 1998. 97:pp. 437-443.
53. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. *Am J Med.* 2005, 118: pp. 1250-1255
54. Scotece M., Conde J., Vuolteenaho K. et al., Adipokines as drug targets in joint and bone disease. *Drug Discov Today.* 2014, pp. 241-258
55. Tyagi N, Vacek T.P, Fleming J.T, Vacek J.C., Tyagi S.C., Hyperhomocysteinemia decreases bone blood flow. *Vasc Health Risk Manag.* 2011, pp.33-35
56. Thomas T., Gori F., Khosla S., Jensen M.D., Burguera B., Riggs B.L., Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999, 140: pp.1630-1638
57. Ueland P.R., Refsum H.; Stabler S.P., Malinow M.R., Andersson A., Allen R.H., Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem.* 1993, 39. pp.1764-1779,
58. Van Meurs J.B.J., Dhonukshe-Rutten R.A.M., Pluijm S.M. et al., Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N. Engl J.* 2004, Med 350: pp. 2033-2041
59. Van Domburg R.T., Foley D.P., de Feyter P.J.. Long-term clinical outcome after coronary balloon angioplasty: identification of a population at low risk of recurrent events during 17 years of follow-up. *European Heart Journal.* 2001. Vol.22. pp.934-41.
60. WENBIT Effect of Homocysteine-Lowering B vitamin Treatment on Progression of Coronary Artery Disease. A Western Norway B Vitamin Intervention Trial Substudy 2008P.19-22
61. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2003. Vol. 3. № 5. pp. 334-405.
62. World Health Report. WHO. -2002. pp.77-82
63. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial. *JAMA.* 1997. pp. 715-721.

Контактная информация:

Жунуспекова Айсулу Сарсенгазыевна – ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул.Глинки, 27 кв.56

E-mail: aisulu.zhunuspekova@mail.ru

Телефон: 32-63-06

Сот.тел: 8 7028639953