

degrees of effectiveness. It is noted that physiotherapeutic interventions play a crucial role in conservative treatment of lumbar spinal hernia and chronic lumbar pain. The effectiveness of physiotherapeutic methods in managing lumbar spinal hernia and chronic lumbar pain is examined, with an emphasis on their therapeutic potential. The article highlights key physiotherapeutic techniques, including low-intensity laser therapy, manual oscillator therapy with prolonged pulsation oscillations, and ultrasound therapy. These methods represent important non-invasive treatment options that may contribute to improved patient outcomes in managing lumbar spinal hernia and chronic lumbar pain.

DOI 10.31718/2077–1096.25.1.231

УДК 577.112.386:616.1-02-078(048.8)

**Наконечна О.А.¹, Ярмиш Н.В.¹, Денисенко С.А.¹,
Новікова І.В.², Стеценко С.О.¹, Васильєва І.М.¹**

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЮ ЯК ПРЕДИКТОРА ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна

Вступ. Відомо, що гомоцистеїн – це амінокислота, що містить атом сірки і є проміжним метаболітом, що утворюється в процесі обміну метіоніну до цистеїну; порушення в метаболізмі метіоніну може сприяти підвищенню вмісту гомоцистеїну в крові. Гіпергомоцистеїнемія вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та патологічних станів центральної нервової системи. З сучасних джерел наукової літератури відомо, що гіпергомоцистеїнемія індукує запальні реакції в організмі через збільшення синтезу прозапальних цитокінів та зниження регуляції утворення протизапальних цитокінів, що призводить до гіпергомоцистеїн-індукованого апоптозу клітин. Суперечливі дані вказують на те, що розвиток цереброваскулярних захворювань, асоційованих з порушенням обміну гомоцистеїну, можна запобігти шляхом підтримання нормального рівня гомоцистеїну в крові. Мета дослідження: визначення гіпергомоцистеїнемії як предиктора патологічних станів за даними сучасної літератури. Об'єкт і методи дослідження. У статті було проведено аналіз сучасної наукової літератури щодо особливостей метаболізму сірковмісних амінокислот (метіоніну, цистеїну) та патологічних станів, що виникають при порушеннях їх метаболізму. Результати. Гіпергомоцистеїнемія вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт головного мозку, венозні тромбози) та нейрокогнітивних симптомів з підвищеним ризиком смертності. З сучасних джерел наукової літератури відомо, що гіпергомоцистеїнемія індукує запальні реакції в організмі через збільшення синтезу прозапальних цитокінів та зниження регуляції утворення протизапальних цитокінів, що викликає гіпергомоцистеїн-індукований апоптоз клітин. Відомо, що поширеними причинами високого рівня гомоцистеїну в крові є дефіцит ціанокобаламіну та фолієвої кислоти. Але для клініциста важлива стандартизація диференціальної діагностики гіпергомоцистеїнемії та лікування кожного зі спадкових захворювань, пов'язаних зі зниженням активності ензимів або недостатньої кількості кофакторів, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну. Висновки. Клінічні симптоми практично однакові при всіх порушеннях метаболізму гомоцистеїну. Симптоми переважно проявляються неврологічними та когнітивними ознаками різного ступеня тяжкості, та можуть супроводжуватися тромбоемболією. Дефіцит ціанокобаламіну або фолієвої кислоти також слід враховувати, що є необхідним для проведення диференціальної діагностики. Таким чином, порушення метаболічних процесів, пов'язаних з обміном сірковмісних амінокислот, можна коригувати за допомогою спеціальних дієт, харчових добавок, лікарських засобах, що містять фолієву кислоту, піридоксин й ціанокобаламін, дотриманням здорового способу життя. Крім того, майбутні експериментальні дослідження потрібні для уточнення біохімічних механізмів гіпергомоцистеїнемії на клітинному рівні та застосування препаратів, що знижують рівень гомоцистеїну за умов перебігу різних захворювань. Встановлення правильного діагнозу та причин гіпергомоцистеїнемії залежить від інтерпретації додаткових лабораторних тестів, необхідних для забезпечення своєчасного лікування, що сприятиме зниженню гомоцистеїну та запобіганню ускладнень.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, гомоцистинурія, метіонін, серцево-судинні захворювання, вітамінна терапія.

Вступ

Відомо, що гомоцистеїн – це амінокислота, що містить атом сірки, й є проміжним метаболітом, що утворюється в процесі обміну метіоніну до цистеїну; порушення в метаболізмі метіоніну може сприяти підвищенню вмісту гомоцистеїну в

крові. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та патологічних станів центральної нервової системи. Відома роль цієї сірковмісної амінокислоти у метаболізмі фолатів і холіну, що впливає на інші метаболічні шляхи. З сучасних джерел наукової літератури відомо, що ГГЦ ін-

дує запальні реакції в організмі через збільшення синтезу прозапальних цитокінів та зниження регуляції утворення протизапальних цитокінів, що призводить до ГГЦ-індукованого апоптозу клітин. Суперечливі дані вказують на те, що розвиток цереброваскулярних захворювань, асоційованих з порушенням обміну гомоцистеїну, можна запобігти шляхом підтримання нормального рівня гомоцистеїну в крові [1].

Вперше гомоцистинурія була описана в 1962 році Н. Карсон і Д. Нейлом у Північній Ірландії, автори спостерігали двох світловолосих блакитнооких братів із вираженою затримкою розвитку та офтальмологічними порушеннями [2].

Через десятиліття Мудд С. та його колеги [1] описали інший варіант захворювання, зумовлений дефіцитом ферменту метилентетрагідрофолатредуктази, а пізніше, в 1984 році був опи-

саний випадок гомоцистинурії у немовляти з вираженою затримкою психомоторного розвитку та ознаками мегалобластичної анемії [3]. Зараз відомо, що частота ГГЦ у популяції новонароджених – 1:50000 - 1:160000; поширеність серед хлопчиків та дівчаток – 1:1 [1].

Метіонін – незамінна сірковмісна амінокислота, що використовується для синтезу протеїнів (старт-кодон для створення першого пептидного зв'язку будь-якого протеїну в організмі еукаріотів) та ряду інших біологічно важливих сполук як донор метильної групи.

Метаболізм метіоніну майже в усіх клітинах поєднаний з утворенням непротеїногенної сульфгідрильної амінокислоти гомоцистеїну, що має високу реакційну здатність (рис. 1).

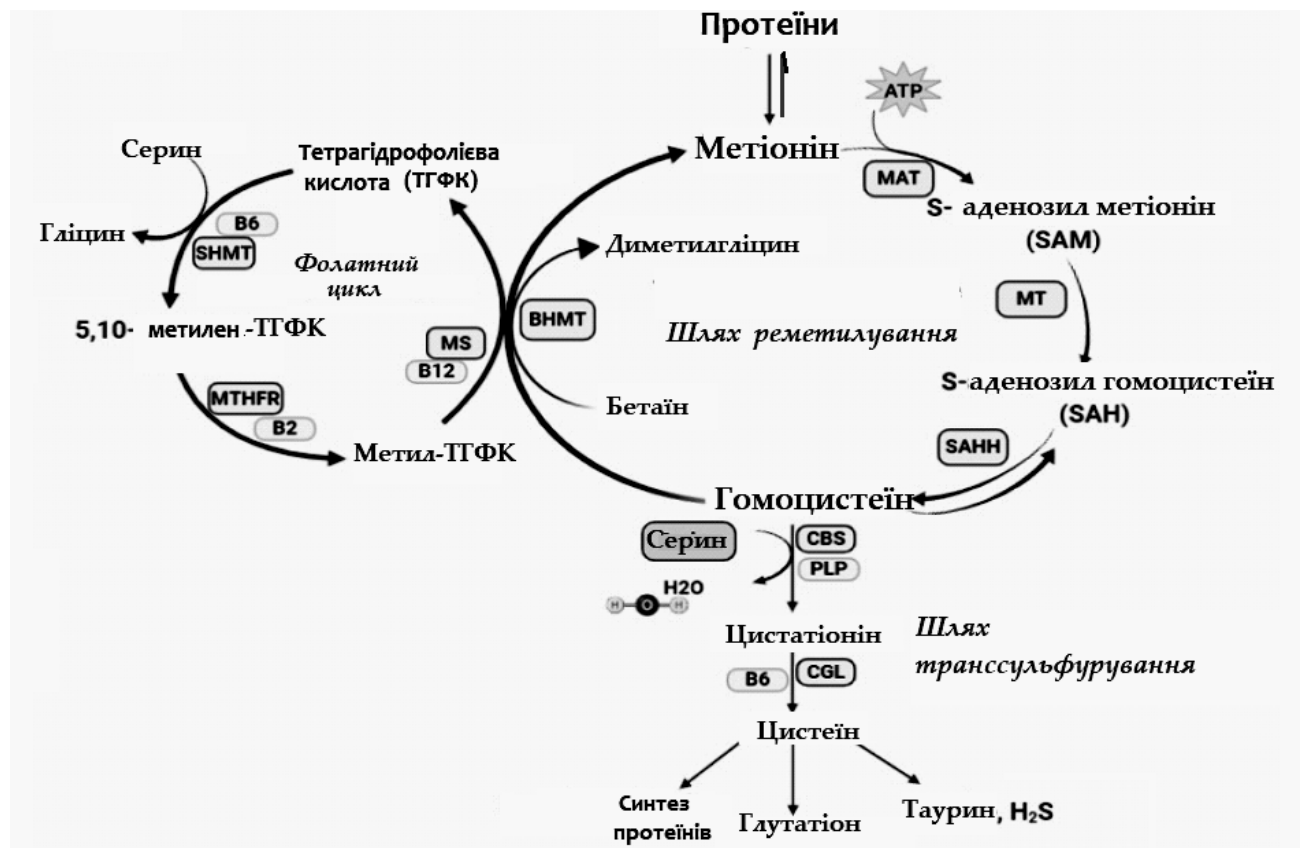


Рис. 1. Шляхи метаболізму гомоцистеїну [7].

Примітки: MAT – метіонін-аденозилтрансфераза; MT – метилтрансферази; SAHH – S-аденозилгомоцистеїнідролаза; BHMT – бетаїн-гомоцистеїнметилтрансфераза; PLP – піридоксаль-фосфат; CBS – цистатіонін-β-синтаза; CGL – цистатіонін-γ-ліаза; MS – метіонінсинтаза; SHMT – серин-гідроксиметилтрансфераза; MTHFR – метил-тетрагідрофолатредуктаза, H₂S – сірководень

Спочатку метіонін за участі метіонінаденозилтрансферази та АТФ перетворюється в активну форму — S-аденозилметіонін (SAM), який найбільш інтенсивно використовується у метилтрансферазних реакціях. Віддавши метильну групу під дією ферментів метилтрансфераз, SAM конвертується до S-аденозилгомоцистеїну. В наступній реакції під дією ферменту S-аденозилгомоцистеїнідролази S-

аденозилгомоцистеїн трансформується у гомоцистеїн з відокремленням аденозину. Гомоцистеїн має дві «метаболічні долі»: 1) може перетворюватися у метіонін шляхом реметилювання («шлях метилювання метіоніну»); 2) може перетворюватися у цистеїн шляхом транссульфування, частково експортуватися у плазму крові (5-10%) та виділятися з сечею (до 0,1%) [4, 5].

«Шлях метилювання (регенерації) метіоніну»

з гомоцистеїну відбувається у двох реакціях: 1) за участю кобаламін-залежної метіонін-синтетази та донору метильної групи 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти (метил-ТГФК); 2) за участю бетаїн-гомоцистеїн-S-метилтрансферази та донору метильної групи бетаїну (триметилглїцину). Шлях реметилування поповнює пул метіоніну та SAM, але здатний утилізувати невеликі «фізіологічні» кількості гомоцистеїну, утворення яких пов'язано з метилтрансферазними реакціями. Реметилування гомоцистеїну поєднано з роботою фолатного циклу та метилентетрагідрофолатредуктазою – флавінового ферменту, який відновлює 5,10-метилен-ТГФК до метил-ТГФК. Утворюється 5,10-метилен-ТГФК при перенесенні одновуглецевого фрагмента з амінокислоти серину (первинного донора метильної групи) на ТГФК за участю піридоксальфосфату (ПАЛФ, коферментна форма вітаміну В₆) та/або з глїцину на ТГФК за участю НАДН-залежної гідроксиметилтрансферази [6].

«Шлях транссульфурування» забезпечує перетворення гомоцистеїну у цистеїн: спочатку за участю ПАЛФ-залежної цистатіонін-β-синтази гомоцистеїн конденсується з серином з утворенням цистатіоніну, який за участю теж ПАЛФ-залежної цистатіонін-γ-ліази розщеплюється до цистеїну, амоніаку та 2-оксибутирату. Цей шлях активно функціонує за високих концентрацій гомоцистеїну в тканинах, поповнює пул цистеїну та слугує джерелом сигнальної молекули H₂S [7].

Розподіл гомоцистеїну між шляхами утилізації регулюється концентрацією SAM, який є алостеричним активатором регуляторного ферменту «шляху транссульфурування» – цистатіонін-β-синтази та інгібітором ферментів «шляху реметилування» – метил-тетрагідрофолатредуктази та бетаїн-гомоцистеїнметилтрансферази [8].

Крім того, гомоцистеїн може перетворюватися у високотоксичний тіолактон. Цей процес відбувається при помилковому поєднанні метіоніл-ТРНК-синтетази з гомоцистеїном, що запобігає його включенню у поліпептидний ланцюг під час трансляції. Тіолактон гомоцистеїну конвертується у гомоцистеїн за допомогою мітохондріальної параоксонази-1, яка активно синтезується у гепатоцитах та входить до складу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Мета дослідження

Визначення гіпергомоцистеїнемії як предиктора патологічних станів за даними сучасної літератури.

Об'єкт і методи дослідження

Застосовано бібліосемантичний метод для з'ясування особливостей метаболізму сірковмісних амінокислот (метіоніну, цистеїну) та патологічних станів, що виникають при порушеннях їх метаболізму, вивчення аналізу результатів по-

передніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

Результати дослідження

Гомоцистеїн – це продукт обміну цистеїну та метіоніну. Нормальний діапазон рівнів гомоцистеїну в крові становить 5-15 мкмоль/л. Надлишок цієї речовини в крові відомий як гомоцистеїнемія, або гіпергомоцистеїнемія.

Чинники гіпергомоцистеїнемії та гіпергомоцистинурії:

- генетичні (мутації генів *CBS*, *MTHFR*, тощо);

- фізіологічні (стать, вік);

- хронічні захворювання; активація процесів запалення, оксидативного стреса, епігенетичних модифікацій, активація рецептору глутаміну;

- спосіб життя (куріння – ціаніди сигаретного диму знижують у крові вітаміни: кожна викурена за день сигарета збільшує рівень гомоцистеїну на 1% у жінок та на 0,5% у чоловіків), вживання кави (кофеїн здатний пригнічувати метіонінсинтазу); низка фізична активність, мізерне вживання фруктів та овочів; вживання алкоголю (значно знижується вміст вітаміну В₆ у плазмі крові та фолатів в еритроцитах), тощо) [9, 10];

- недостатність споживання та засвоєння фолату, ціанокобаламіну, піридоксину (первинні гіповітамінози, наявність *Helicobacter pylori*);

- різні супутні хронічні захворювання (ниркова недостатність (викликає зниження екскреції креатиніну; збільшення екскреції фолатів), гіпотиреоз, анемія, пухлини); захворювання, що знижують всмоктування вітамінів (гастрит, виразкова хвороба, виразковий коліт, хвороба Крона, мальабсорбція, целиакія, ентерит і т.д.), а також супроводжуються активацією поділу клітин, що витрачають величезну кількість метильних груп (рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози, псоріаз, системний червоний вовчак, лімфобластний лейкоз і т.д.);

- медичні препарати (метформін, метотрексат, ніацин, похідні фібрової кислоти, оральні контрацептиви, тощо) [2].

Тимчасова ГГЦ спостерігається при застосуванні закису азоту при загальному наркозі (інактивує метіонінсинтазу); метотрексату (інгібує дигідрофолатредуктазу); при застосуванні омепразолу, метформіну, антагоністів H₂-рецепторів (інгібують абсорбцію кобаламіну); ізоніазиду, теофіліну (інгібують піридоксалькіназу); циклоспорину, фібрів (порушують функцію нирок); діуретиків (знижують клубочкову фільтрацію); метилпреднізолону (знижує в організмі концентрацію вітаміну В₆); сульфаніламідів (викликають дефіцит фолієвої кислоти); естраген-вмісних контрацептивів, протисудомних препаратів (порушують обмін фолієвої кислоти в печінці); препаратів L-ДОФА (підвищують процес метилування). Також відзначається тимчасове підвищення гомоцистеїну після застосування високих доз нікотинової кислоти [11].

Вважається, що в осіб похилого віку рівень гомоцистеїну не повинен перевищувати 13-15 мкмоль/л. Доведено, що дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну B12, необхідних для ментальної функції мозку, викликає когнітивну дисфункцію (у тому числі деменцію та хворобу Альцгеймера), депресії у людей похилого віку [2].

За ступенем тяжкості гіпергомоцистенемію поділяють [6, 7] на:

1. Легку гіпергомоцистенемію – характеризується підвищеним вмістом гомоцистеїну в крові (16-30 мкмоль/л) на тлі відсутності у сечі. Серед причин відзначають: нераціональне харчування, у тому числі вегетаріанство, а також спосіб життя (гіподинамію), незначний гіповітаміноз фолатів та кобаламіну в організмі, ниркову недостатність, застосування лікарських препаратів, що тимчасово підвищують концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові.

2. Помірну ГГЦ – характеризується рівнем гомоцистеїну в крові в межах 31-100 мкмоль/л. Хвороба може розвиватися через нестачу кобаламіну та фолієвої кислоти, а також через поліморфізм генів та порушення функції нирок. Причини гіпергомоцистенемії середньої тяжкості – помірна недостатність фолатів та кобаламіну в організмі, поліморфізм гена *MTHFR* у поєднанні з дефіцитом фолієвої кислоти, порушенні функції нирок.

3. Тяжку ГГЦ – прогресуючий патологічний стан, що зазвичай починається у шкільному віці. Діагноз ставиться на підставі аналізу крові: рівень гомоцистеїну в крові >100 мкмоль/л, наявність гомоцистеїну в сечі (*гомоцистеїнурія*), підвищений вміст метіоніну та знижений вміст цистеїну. До тяжкої форми найчастіше призводить гостра недостатність кобаламіну або тяжкі порушення функцій нирок [1, 12].

Також існує класифікація, що базується на дефектах певного фермента в метаболічних шляхах перетворень метіоніна/цистеїну:

1. Гомоцистеїнурія типу I (спадкова, класична гомоцистеїнурія) обумовлена дефіцитом ферменту *цистатіонін-β-синтази* (CBS) або вітаміну B₆, що лімітує синтез цистатіоніну з гомоцистеїну. Різні мутації гена *CBS* здатні призвести до розвитку гомоцистеїнурії двох різних фенотипів: піридоксин-залежної (легка форма) та піридоксин-резистентної (важка форма), що визначає вибір методу лікування. Клінічно захворювання має такі прояви як порушення синтезу колагену, арахнодактилія, міопатія, епілепсія, розумова відсталість, остеопороз, тромбоемболія [13].

Важка форма ГГЦ, спричинена спадковою недостатністю ферменту *цистатіонін-β-синтази*, викликає підвищення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові вище 100 мкмоль/л. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові зазвичай буде значно підвищеним у гомозиготних носіїв мутацій гена *цистатіонін-β-синтази* й помірно підвищений – у гетерозиготних. Пацієнти з цим захворюванням будуть мати вроджені вади розвитку ма-

гістральних кровоносних судин голови та шиї, а саме S-подібні деформації, петлі та перегини (зустрічаються у 50-70% пацієнтів). Найбільш характерними симптомами будуть: розумова відсталість, деформації кісткової тканини (диспропорційність статури у вигляді укорочення тулуба, подовжені кінцівки, вираженим буде остеопороз кісток, сколіоз, викривлення гомілок, деформація грудної клітки), захворювання очей (астигматизм, міопія, атрофія зорового нерву, вібрація райдужної оболонки (іридодонез), порушення м'язового тону (спастичність, рідше гіпотонія), гіперкінези, судомний синдром, поведінкові порушення, тромбоемболія і серцево-судинні захворювання (ССЗ). При народженні такі діти мають абсолютно здоровий вигляд, але вже у 3-х річному віці виявляють підвивих кришталиків очей, а згодом й інші симптоми [14, 15].

2. Гомоцистеїнурія II типу виникає в результаті порушень функцій ферменту *метилентетрагідрофолатредуктази*, з залученням вітаміну B₉, перетворюючи 5;10-метилентетрагідрофолат на 5-метилтетрагідрофолат. Відомо принаймні 40 мутацій в гені *MTHFR* у людей з гомоцистеїнурією. Більшість мутацій є замінами індивідуальних амінокислот в первинній структурі протеїну. Симптомами ГГЦ II типу є підвищений ризик ССЗ, розумова відсталість, порушення координації руху [16].

3. Гомоцистеїнурія, зумовлена порушенням метаболізму кобаламіну (Cbl). На сьогодні найбільш відомі наступні типи гомоцистеїнурій, пов'язаних з вітаміном B₁₂:

А. Гомоцистеїнурія III типу (кобаламін тип G; CblG) розвивається через дефіцит ферменту *метил-тетрагідрофолат-гомоцистеїн-трансметилази* (*MTR*). Ідентифіковано більше, ніж 20 мутацій в гені *MTR* при гомоцистеїнурії. Більшість мутацій викликає синтез нефункціонального фермента метіонін-синтази, інші є мутаціями заміни амінокислот. Варіант поліморфізму гена метіонін-синтази *MTR* із заміною аргініну на глутамін (A2756G) призводить до стійкості фактора V до активованого протеїну C, та до підвищення утворення тромбіну та стійкості фібринового згустку, це веде до некерованого процесу згортання крові, що підвищує ризик виникнення гострої ниркової недостатності та серцево-судинних захворювань. Симптоми можуть включати також порушення нервової системи, затримку когнітивного розвитку, зміни в поведінці та емоційних реакціях [16, 17].

В. Гомоцистеїнурія IV типу (кобаламін тип E; CblE) зумовлена порушенням всмоктування вітаміну B₁₂ у кишківнику. Симптоми в основному впливають на наступні органи: очі (*ектопія кришталика*), кісткову систему (*високий зріст, деформації скелету*), судинну систему (*артеріальна або венозна тромбоемболія*) та центральну нервову систему (*затримка когнітивного розвитку, розлади аутистичного характеру*,

психічні розлади) [18, 19].

С. Ген *MMADHC* (метилмалоніл-ацидурія та гомоцистинурія; CdiD тип), розташований на довгому плечі хромосоми 2 (2q23.2), кодує протеїн, який допомагає перетворити вітамін B₁₂ (кобаламін) в одну з двох похідних – аденозилкобаламін (AdoCbl) або метилкобаламін (MeCbl). AdoCbl необхідний для функції транспортної метилмалоніл-КоА-мутази – ферменту обміну деяких амінокислот, жирних кислот та холестеролу. MeCbl є кофактором, необхідним для функціонування фермента метіонінсинтази. Протеїн, кодуемий геном *MMADHC*, важливий для заключного етапу у формування AdoCbl та MeCbl, транспорту вітаміна B₁₂ у мітохондрії. Ідентифіковано принаймі 7 мутацій в гені *MMADHC*, що викликають розвиток гомоцистинурії. Ці мутації роблять протеїн неспроможним продукувати MeCbl, що сповільнює активність метіонінсинтази трансформувати гомоцистеїн в метіонін [19, 20, 21].

Легку або помірну форму ГГЦ мають пацієнти за умов дефіциту *5-метилтетрагідрофолату* або вітамінів, що беруть участь у цих процесах. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові коливається від незначного (15-30 мкмоль/л) до помірного (30-100 мкмоль/л). Щодо клінічних проявів, то у хворого буде наявним фактор ризику (особливо в зв'язку з недостатнім вмістом фолату), а саме: ранні хвороби ССЗ (інфаркти, тромбози, емболії, які не спостерігаються у дитячому віці); наявність дефектів нервової трубки при материнській ГГЦ. Цей стан легко можна виправити шляхом вживання вітамінів, особливо фолієвої кислоти та ціанокобаламіну [21, 22].

Дискусія

У клінічних умовах синдром ГГЦ як окремий метаболічний розлад є менш поширеним і виникає переважно при спадкових ензімопатіях обміну сірковмісних амінокислот. ГГЦ зазвичай поєднується з гіповітамінозом, гіперхолестеринемією, гіперцистеїнемією, тощо. Ця проблема вивчається різними науковими школами України, зокрема біохімічною школою Вінницького національного медичного університету. Співробітниками кафедри біологічної хімії під керівництвом професора Заїчко Н.В. була створена експериментальна модель: щурам надавався гіповітамінозно-метіоніновий комплекс. Сформований дефіцитний стан по B₆, B₉, B₁₂, та надлишок метіоніну у дієті призводив до зростання вмісту гомоцистеїну у сироватці крові, що відповідало важкій ГГЦ [23, 24].

В експериментальному дослідженні, проведеному на базі ВНМУ, було встановлено біохімічні механізми формування гендерасоційованої патології серцево-судинної системи на тлі гіпергомоцистеїнемії. Відмінності метаболізму сірковмісних амінокислот та H₂S було виявлено у тварин різної статі. Зменшена активність ферментів транссульфування, метилування, синтезу

H₂S, метаболізму цистеїну було виявлено у тварин-самців у порівнянні з самками. Авторами зазначено, що високий рівень тестостерону у самців супроводжується зниженою активністю ферментів утилізації сірковмісних амінокислот (у порівнянні з самицями) і ферментів, що беруть участь у синтезі H₂S в печінці. Спектр сірковмісних амінокислот в сироватці крові показав статеву залежність відмінності: при високому рівні тестостерону було виявлено достовірно підвищений рівень гомоцистеїну та цистеїну на тлі зниження вмісту H₂S. Високий рівень естрадіолу виявив зниження рівнів гомоцистеїну та цистеїну на фоні підвищення H₂S [25].

У роботі [25] відзначено, що високий рівень гомоцистеїну, цистеїну та низький рівень H₂S в сироватці крові є можливим чинником розвитку ССЗ, тому можна зазначити, що ці показники є предикторами статево асоційованих патологій серцево-судинної системи.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Таким чином, гомоцистеїн відіграє дуже важливу роль в організмі. Підвищений рівень цієї амінокислоти в крові впливає на здоров'я людини та несе за собою негативні наслідки. У результаті ГГЦ розвивається прогресуюча дисфункція ендотелію та атеросклеротичне ураження артеріальних судин, що, в свою чергу, провокує підвищення ризику ССЗ з високою смертністю, порушення з боку ЦНС. Порушення метаболічних процесів можливо коригувати за допомогою спеціальних дієт, харчових добавок, що мають у своєму складі фолієву кислоту, піридоксин й кобаламін та дотримання здорового способу життя. Крім того, майбутні систематичні експериментальні дослідження потрібні для уточнення патофізіологічних механізмів ГГЦ на клітинному рівні та застосування препаратів, що знижують рівень ГГЦ за умов перебігу різних захворювань.

Конфлікт інтересів

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів

References

1. Hoss GRW, Poloni S, Blom HJ, Schwartz IVD. Three Main Causes of Homocystinuria: CBS, cblC and MTHFR Deficiency. What do they Have in Common? *J Inborn Errors Metabol Screen*. 2019;7:e20190007. doi: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2019-0007
2. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, Picker JD. Revisiting the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med*. 2019;21(8):1827-31. doi: 10.1038/s41436-018-0419-4
3. Zaremska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):193. doi: 10.3390/ijms25010193
4. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Bookshelf ID: NBK554408PMID: 32119295
5. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(12):E19467. doi: 10.1097/MD.00000000000019467
6. Prasad K. Atherogenic Effect of Homocysteine, a Biomarker of Inflammation and Its Treatment. *Int J Angiol* 2024;33(04):262-70. doi: 10.1055/s-0044-1788280

7. Morris AM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017;40:49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
8. Gerrard A, Dawson C. Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. *J Clin Pathol.* 2022;75:744–50. doi: 10.1136/jclinpath-2021-208029
9. Cylwik B, Chrostek L. Disturbances of folic acid and homocysteine metabolism in alcohol abuse. *Pol Merkur Lekarski.* 2011;30(178):295-9. PMID: 21595178
10. González-Lamuño D, FJhttps://orcid.org/0000-0002-7578-241XArrieta-Blanco FJhttps://orcid.org/0000-0001-7571-0451, Fuentes ED, Forga-Visa MT. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients.* 2023 Dec 30;16(1):135. doi: 10.3390/nu16010135
11. Hwang ES, Song SB. Possible Adverse Effects of High-Dose Nicotinamide: Mechanisms and Safety Assessment. *Biomolecules.* 2020;10(5):687. doi: 10.3390/biom10050687
12. Vynohradova OM, Min'ko LYU, Slaba OM, Dyrkyk VT. Homotsysteyin yak biomarker sudynnoyi patolohiyi [Homocysteine as a biomarker of vascular pathology]. *Ukr zh med biol sportu.* 2023;8(41):14-21. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs08.01.014
13. Weber Hoss GR, Sperm-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(6):e1214. doi: 10.1002/mgg3.1214
14. Paganelli F, Motola G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: is the adenosinergic system the missing link? *Int J Mol Sci.* 2021;22:1690. doi: 10.3390/ijms22041690
15. Yuan D, Chu J, Lin H, Zhu G, Qian J, Yu Y, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences fortherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445
16. Shevchuk SV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Bezsmertna HV. The relationship between homocysteine level and vitamins B12, B9 and B6 status in patients with chronic kidney disease. *Wiad Lek.* 2019;72(4):532-38. doi: 10.36740/WLek201904105
17. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region. *Genes (Basel).* 2020;11(3):330. doi: 10.3390/genes11030330
18. Fuad Al. Mutairi Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:1–8. doi: 10.1177/1179573520962230
19. Huemer M, Bürer C, Ješina P, Kožich V, Landolt MA, Suormala T, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inher Metab Dis.* 2015;8:957-67. doi: 10.1007/S10545-014-9803-7
20. Coppedè F, Stoccoro A, Tannorella P, Migliore L. Plasma Homocysteine and Polymorphisms of Genes Involved in Folate Metabolism Correlate with DNMT1 Gene Methylation Levels. *Metabolites.* 2019;9(12):E298. doi: 10.3390/metabo9120298.
21. Cancho García E, Geán E, Oliver Tormo B, Torrents A, Esteban Durán E. Mutation of the MMADHC gene in adult-onset cobalamin D deficiency: a report of 2 potentially treatable cases. *Neurologia (Engl).* 2019;34(6):419-21. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.02.007
22. Mehta R, Daude A, Variava E. Vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia: A description of two cases with thrombosis. *WJCM.* 2022;4(2):103-6. doi: 10.18772/26180197.2022.v4n2a6
23. Nechiporuk V, Zaichko N, Melnik A, Strutyska E, Korda M. Features of influence of hyperhomocysteinemia on the metabolism of sulfur-containing amino acids in the liver of rats with various functions of thyroid gland. *Med Clin Chem.* 2019;1:103–12. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.10028
24. Zaichko NV. Protsesy metyluvannya, transsul'fuvannya, metabolizmu tsysteyinu ta adenozynu v pechintsi shchuriv za hostroyi metioninovyj hiperhomotsysteyinemijski ta yiji korektsiyni kompleksom vitaminiv V6, V9, V12. [Processes of methylation, transsulfonation, metabolism of cysteine and adenosine in the liver of rats with acute methionine hyperhomocysteinemia and its correction with a complex of vitamins B6, B9, B12]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2010;2:73-79. [Ukrainian]
25. Mel'nyk A.V. Zvyazok rivnya statevykh hormoniv z vmlstom sirkovnisnykh aminokyslot ta hidrohen sul'fidu v krov'i [The relationship between the level of sex hormones and the content of sulfur-containing amino acids and hydrogen sulfide in the blood]. *Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu.* 2017;1(21):6-8. [Ukrainian]

Summary

MODERN CONCEPTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A PREDICTOR OF PATHOLOGICAL CONDITIONS

Nakonechna O., Yarmish N., Denysenko S., Novikova I., Stetsenko S., Vasylieva I.

Key words: hyperhomocysteinemia, homocystinuria, methionine, cardiovascular diseases, vitamin therapy.

Introduction. It is known that homocysteine is an amino acid containing a sulfur atom and is an intermediate metabolite formed during the metabolism of methionine to cysteine; disturbances in methionine metabolism can contribute to an increase in the level of homocysteine in the blood. Hyperhomocysteinemia is considered an independent risk factor for cardiovascular diseases and pathological conditions of the central nervous system. According to current scientific literature, hyperhomocysteinemia induces inflammatory reactions in the body by increasing the synthesis of pro-inflammatory cytokines and downregulating the production of anti-inflammatory cytokines, which leads to hyperhomocysteine-induced cell apoptosis. Contradictory data indicate that the development of cerebrovascular diseases associated with homocysteine metabolism can be prevented by maintaining normal blood homocysteine levels.

Objective: to assess hyperhomocysteinemia as a predictor of pathological conditions according to modern literature.

Materials and methods. The article analyzes the current scientific literature on the peculiarities of the metabolism of sulfur-containing amino acids (methionine, cysteine) and pathological conditions that arise in case of their metabolic disorders.

Results. Hyperhomocysteinemia is considered an independent risk factor for cardiovascular disease (myocardial infarction, cerebral stroke, and venous thrombosis) and neurocognitive symptoms with an increased risk of mortality. It is known from modern scientific literature that hyperhomocysteinemia induces inflammatory reactions in the body by increasing the synthesis of proinflammatory cytokines and downregulating the production of anti-inflammatory cytokines, which causes hyperhomocysteinemia-induced cell apoptosis. It is known that common causes of high blood homocysteine levels are cyanocobalamin and folic acid deficiency. However, for the clinician, it is important to standardize the differential diagnosis of hyperhomocysteinemia and the treatment of each of the hereditary diseases associated with a decrease in the activity of enzymes or an insufficient amount of coenzymes involved in homocysteine metabolism.

Conclusion. Clinical symptoms are almost the same in all disorders of homocysteine metabolism. Symptoms are mainly manifested by neurological and cognitive signs of varying severity and may be accompanied by thromboembolism. Cyanobalamin or folic acid deficiency should also be considered, which is necessary for differential diagnosis. Thus, disorders of metabolic processes associated with the metabolism of sulfur-containing amino acids can be corrected with the help of special diets, nutritional supplements, medications containing folic acid, pyridoxine and cyanobalamin, and a healthy lifestyle. In addition, future experimental studies are needed to clarify the biochemical mechanisms of

hyperhomocysteinemia at the cellular level and the use of drugs that reduce homocysteine levels in the course of various diseases. Establishing the correct diagnosis and causes of hyperhomocysteinemia depends on the interpretation of additional laboratory tests necessary to ensure timely treatment that will help reduce homocysteine and prevent complications.

Clinical symptoms of homocysteine metabolism disorders are largely similar across different conditions. They primarily manifest as neurological and cognitive impairments of varying severity and may be accompanied by thromboembolism. It is also essential to consider cyanocobalamin or folic acid deficiency, as these factors play a crucial role in differential diagnosis. Disruptions in sulfur-containing amino acid metabolism can be managed through specialized diets, nutritional supplements, and medications containing folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin, along with maintaining a healthy lifestyle. Additionally, further experimental studies are required to clarify the biochemical mechanisms of hyperhomocysteinemia at the cellular level and to explore the potential therapeutic use of homocysteine-lowering drugs in various diseases. Accurate diagnosis and identification of the underlying causes of hyperhomocysteinemia depend on the interpretation of additional laboratory tests, which are essential for timely intervention. Proper management can help reduce homocysteine levels and prevent complications associated with this metabolic disorder.