

12. Pugh K. G., Wei J. Y. Clinical implications of physiological changes in the aging heart // *Drugs Aging*. 2001. Vol. 18, № 4. P. 263–276.

13. Ribera-Casado J.M. Ageing and the cardiovascular system // *Z. Gerontol. Geriatr*. 1999. Vol. 32, № 6. P. 412–419.

14. Schulman S.P. Cardiovascular consequences of the aging process // *Cardiol. Clin*. 1999. Vol. 17, № 1. P. 35–49.

References

1. Gitterman M., Hjerppe V. Fazovyе превращенија: kratkoe izlozhenie i sovremennye prilozhenija. M.; Izhevsk: NIC «Institut komp'juternyh issledovanij», 2006. 128 s.

2. Denisova T.P., Malinova L.I., Cherevatova O.M. Starenie i polimorbidnost' (biofizicheskie aspekty). Saratov: Izd-vo SGMU, 2006. 178 s.

3. Saner H. Cardiovascular system and aging // *Ther. Umsch*. 2005. Vol. 62, № 12. P. 827–835.

4. Evert J., Lawler E., Bogen H., Perls T. Morbidity profiler of centenarians: survivors, delayers and escapers // *J. Gerontol*. 2003. Vol. 58A. P. 232–237.

5. First autopsy study of an Okinawan centenarian: absence of many age related diseases/A.M. Bernstein, B.J. Willcox, H. Tamaki [et al.] // *J. Gerontol*. 2004. Vol. 59A. P. 1195–1199.

6. Perls T. Genetic and Phenotypic markers among centenarians // *J. Gerontol*. 2001. Vol. 56A. P. 67–70.

7. Perls T., Fretts, R. Why women live longer than men // *Sci Amer. Press*. 1998. Vol. 1. P. 100–107.

8. Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A. The genetic of exceptional human longevity // *J. Amer. Geriatr. Soc*. 2002. Vol. 50. P. 359–368.

9. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions // *Free Radic. Biol. Med*. 1995. Vol. 18. P. 321–336.

10. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers/Salonen J.T. [et al.] // *J. Intern. Med*. 1995. Vol. 237. P. 161–168.

11. Andrawes W.F., Bussy C., Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people // *Drugs Aging*. 2005. Vol. 22, № 10. P. 859–876.

12. Pugh K. G., Wei J. Y. Clinical implications of physiological changes in the aging heart // *Drugs Aging*. 2001. Vol. 18, № 4. P. 263–276.

13. Ribera-Casado J.M. Ageing and the cardiovascular system // *Z. Gerontol. Geriatr*. 1999. Vol. 32, № 6. P. 412–419.

14. Schulman S.P. Cardiovascular consequences of the aging process // *Cardiol. Clin*. 1999. Vol. 17, № 1. P. 35–49.

УДК 616.12-005-02: 577.112.386

Обзор

ГОМОЦИСТЕИН КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИБС (ОБЗОР)

Ю.И. Скворцов — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **А.С. Королькова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней.

HOMOCYSTEINE AS A RISK FACTOR OF ISCHEMIC HEART DISEASE DEVELOPMENT (REVIEW)

Yu. I. Skvortsov — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Internal Diseases Propaedeutics, Professor, Doctor of Medical Science*; **A. S. Korolkova** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Post-graduate*.

Дата поступления — 05.05.2011 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 619–624.

Гомоцистеин является продуктом метаболизма метионина. В результате повышения уровней гомоцистеина усиливается окислительный стресс, нарушается эндотелиальная функция, повышается артериальное давление и возникает тромбоз. Гомоцистеин усиливает риск развития атеросклероза, коронарной болезни сердца, поражение сосудов головного мозга и периферических сосудов. По тяжести последствий его можно сравнить с гиперхолестеринемией и курением. Повышенные уровни гомоцистеина являются факторами риска развития застойной сердечной недостаточности у лиц, ранее не подверженных сердечным приступам. Витамин В12 и фолат снижают уровни гомоцистеина, способствуя его превращению в метионин или цистеин.

Ключевые слова: гомоцистеин, метионин, атеросклероз, эндотелий, тромбогенез, витамин В12.

Skvortsov Yu. I., Korolkova A. S. Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011. Vol. 7, № 3. P. 619–624.

Homocysteine is a product of methionine metabolism. Increased levels of homocysteine **strengthen oxidizing stress, disturb** endothelial function, raise arterial blood pressure and lead to thrombus formation. Homocysteine increases the risk of development of atherosclerosis, coronary heart disease, cerebral and peripheral vessels diseases. By severity it can be compared with smoking and hypercholesterolemia. High levels of homocysteine cause the development of cardiovascular diseases that occur in people who have never suffered from heart attacks. Vitamin B-12 and folate decrease the homocysteine level and convert it into cysteine and methionine.

Key words: homocysteine, methionine, atherosclerosis, endothelium, thrombogenesis, vitamin B-12.

К настоящему времени установлен целый ряд факторов различной природы [1, 2], способствующих развитию и прогрессированию ИБС: дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет. Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), классические факторы риска развития

атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Не так давно выделена группа так называемых «новых» факторов риска, к которым прежде всего относят увеличение уровня гомоцистеина в крови [2, 3]. В то же время, согласно данным метаанализа, гипергомоцистеинемия — всего лишь признак нездорового образа жизни, который, однако, необходимо учитывать кардиологу при обследовании пациентов [4]. В данном обзоре учтены результаты разных исследований и предпринята попытка подтвердить роль этого фактора в развитии и прогрессировании атеросклероза,

Ответственный автор — Королькова Анна Сергеевна.
Адрес: 410035 г. Саратов, ул. 2-я Электронная, 12, кв. 99.
Тел.: +79172089409.
E-mail: AnutaSGMU@yandex.ru.

дисфункции эндотелия, активации тромбогенеза, вследствие чего гомоцистеин можно рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Во главу угла ставился вопрос: является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина есть следствие других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, — курения, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии?

Гомоцистеин (промежуточный продукт обмена метионина) метаболизируется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В6, или реметилирования, происходящего в присутствии витамина В12 и фолиевой кислоты [5] (рисунок). Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. Вместо этого он биосинтезируется из метионина в многостадийном процессе. В физиологических условиях единственным источником гомоцистеина в организме является превращение метионина. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR). Снижение активности этого фермента — одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме.



Биосинтез гомоцистеина

Примечание: красным цветом обозначен цикл превращения метионина, зеленым — цикл превращения фолиевой кислоты. MTHFR — 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктаза.

Первое упоминание о гомоцистеине относится к 1932 г, когда De Vigneaud открыл продукт деметилирования метионина — гомоцистеин. В конце 1960-х годов врач Kilmer McCully заподозрил связь между гомоцистеином и заболеваниями артерий. В 1962 г. был открыт синдром гомоцистеинурии (гомоцистеин в моче), связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбозов. Kilmer McCully углубленно изучал больных с высокими уровнями гомоцистеина в крови и обнаружил связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Эти исследования послужили основой предложенной им в 1975 г. гомоцистеиновой теории атеросклероза. Он был убежден, что существует связь между уровнем

гомоцистеина, витаминной недостаточностью и заболеваниями сердца. Исследования последних 15 лет подтвердили и углубили гомоцистеиновую теорию развития сосудистых нарушений.

Уровень гомоцистеина в крови колеблется в районе 10–11 мкмоль/л [4–6]. По данным других авторов, уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л [7]. Гипергомоцистеинемия диагностируют в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л — о промежуточной, а более 100 мкмоль/л — о тяжелой [7–9]. С возрастом уровень гомоцистеина постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни гомоцистеина у мужчин — большей мышечной массой.

Предполагается, что повышенную склонность к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) имеют курящие. Потребление больших количеств кофе является одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня гомоцистеина в крови. Уровень гомоцистеина часто повышается при сидячем образе жизни. Умеренные физические нагрузки способствуют снижению уровня гомоцистеина при ГГЦ. Потребление небольших количеств алкоголя может снижать уровень гомоцистеина, а большие количества спиртного способствуют росту гомоцистеина в крови. На уровень гомоцистеина влияет прием целого ряда лекарств. Особое значение имеют метотрексат, противосудорожные препараты, закись азота, метформин и антагонисты H₂-рецепторов, эуфиллин. На уровень гомоцистеина может неблагоприятно влиять прием гормональных контрацептивов, но это бывает не всегда. [9] Еще одним фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, являются некоторые сопутствующие заболевания, в первую очередь витаминдефицитные состояния и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз и лейкозы могут способствовать значительному росту уровня гомоцистеина в крови. Это происходит не только за счет уменьшения содержания витамина В6, но также вследствие снижения активности печеночных ферментов, участвующих в процессах обмена гомоцистеина. Повышение содержания гомоцистеина в крови происходит также при нарушении функции почек, при этом отмечается его положительная корреляция с концентрацией креатинина крови [10]. Уровень гомоцистеина высок у больных псориазом, системной красной волчанкой, а также лимфобластным лейкозом, раком молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Предполагается, что клетки злокачественных новообразований не способны к утилизации гомоцистеина, что ведет к повышению его содержания в крови [9–11]. Одной из главных причин витаминдефицитных состояний, приводящих к гипергомоцистеинемии, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции). Это объясняет более высокую частоту сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний ЖКТ, а также то, что при В12-витаминдефиците частой причиной смерти служит не анемия, а инсульты и инфаркты. Одним из важных факторов, способствующих росту гомоцистеина в крови, является наследственная предрасположенность.

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [13–15].

Одним из наиболее значимых механизмов, через который реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца, признана эндотелиальная дисфункция. В современной фундаментальной кардиологии ключевая роль в запуске эндотелиальной дисфункции отводится окислительному стрессу — процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцита. Иницируют эти процессы известные факторы риска развития ишемической болезни сердца. Данные одного из крупнейших исследований ВОЗ — MONICA, охватившего 38 популяций в 21 стране мира, показали, что классические факторы риска (курение, систолическое АД, избыточный вес и гиперхолестеринемия) не могут полностью объяснить динамику сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность достигает 15% у женщин и 40% у мужчин.

Сравнительно недавно к потенциальным факторам риска атеросклероза стали относить гомоцистеинемии. Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии достоверно установлена в ходе Фрамингемского исследования (1996). Связь эта оказалась настолько важной, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза [16]. Исследование European Collaborative Study выявило, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Наиболее достоверные доказательства связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и гомоцистеином получены в ходе проспективных когортных исследований — Physicians Health Study, British United Proverident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study [18]. С. Bousheu и соавт. [19,20] в объемном метаанализе обнаружили следующую закономерность: при повышении уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возрастает на треть, как и при повышении концентрации холестерина на 0,5 мкмоль/л. Выраженность гомоцистеинемии коррелирует с риском смерти в первые 5 лет с момента диагностики сердечно — сосудистого заболевания [21]. Установлена достоверная связь между уровнем гомоцистеина и смертностью у пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий. По данным J. Blacher и соавт. (2002), гомоцистеин является независимым маркером высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний наряду с систолическим артериальным давлением и уровнем С-реактивного белка. J. Kark и соавт. (1999), изучив влияние уровня гомоцистеина в плазме крови на смертность, доказали, что уровень гомоцистеина у умерших от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у выживших в течение периода наблюдения.

Согласно данным литературы, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии [22]. Влияние уровня гомоцистеина на развитие ИБС изучено в проспективных исследованиях с участием более 2000 пациентов. Установлена связь между возникновением инфаркта миокарда, а также смерти от ИБС и высоким значением гомоцистеина в плазме [23–26]. Высказывается предположение, что неблагоприятная роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистой патологии обусловлена его влиянием на тромбогенез. В небольшом количестве работ изучалось влияние гомоцистеина на хроническое течение атеросклероза. Доказано, что высокая концентрация гомоцистеина в крови нередко наблюдается на фоне выраженных атеросклеротических изменений (макроангиопатии) у пациентов, страдающих сахарным диабетом [27].

В литературе имеются сведения и о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с гипергомоцистеинемией [28]. В 2001 г. эти же авторы продемонстрировали возможность уменьшения частоты рестенозов вследствие снижения уровня гомоцистеина в крови на фоне терапии витаминами В6, В12 и фолиевой кислотой. Кроме того, широко представлены сведения о том, что наличие гипергомоцистеинемии ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов [29–31]. М. Den Heijer и соавт. (1996) доказали, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен практически во всех возрастных группах. Гипергомоцистеинемия была ассоциирована с высокой частотой тромбоза глубоких вен и при исключении из анализа пациентов с другими факторами риска — дефицитом антитромбина, протеинов С и S, а также с наличием мутации Лейдена. В. Kuch и соавт. (2001) обнаружили положительную корреляцию между уровнем гомоцистеина и некоторыми факторами коагуляции — фибриногеном, фактором Виллебранда и Д-димером.

Таким образом, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада [32]. Гомоцистеин является атерогенным фактором, играющим важную роль на ранних стадиях атерогенеза: ингибирование роста эндотелиальных клеток, прооксидантное воздействие, митогенное влияние на гладкомышечные клетки, стимулирование аккумуляции белков в атероме и биосинтеза коллагена [33–35]. Результатом этих процессов является развитие дисфункции эндотелия, а затем и структурно-геометрических изменений сосудистой стенки, что впоследствии ведет к ИБС. Хотя в эпидемиологических и обсервационных исследованиях отмечается возможная связь между гипергомоцистеинемией и поражением сосудов, результаты проведенных проспективных исследований пока не подтверждают клинической эффективности снижения уровня гомоцистеина. В настоящее время начаты крупномасштабные рандомизированные клинические испытания, в ходе которых будет оцениваться риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне снижения уровня гомоцистеина.

Несмотря на то что большинство опубликованных исследований подтверждают важную патогенетическую и клиническую значимость гипергомоцистеинемии, в литературе имеются сведения и об отсутствии роли гомоцистеина в патогенезе основных кардиологических синдромов, а также связи гомоцистеинемии с

основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [36]. Остается открытым вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или повышение уровня гомоцистеина является следствием других состояний, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистой патологии, — курения, наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Таким образом, требуется проведение длительных популяционных исследований для определения места гомоцистеинемии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо решить вопрос о целесообразности и способах коррекции этого состояния. До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран Европы. Своевременное выявление факторов риска развития атеросклероза и тромбоза коронарных артерий, оценка значимости их влияния на течение заболевания открывают реальные пути улучшения сложившейся ситуации.

Ожидая результатов дальнейших исследований, хотелось бы отметить, что проспективные эпидемиологические исследования в настоящее время не являются актуальными, так как они не способны ответить на вопрос о характере взаимоотношений между уровнем гомоцистеина в крови и ИБС. Последующие разработки должны быть нацелены на экспериментальные методы выявления того, какая из форм гомоцистеина (связанная или несвязанная с белком и др.) может приводить к развитию атеросклеротических и/или тромботических процессов и посредством какого этиологического пути. Неизвестно, насколько эти факторы важны для пациентов с ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, следует приложить усилия к тому, чтобы стандартизовать оценку лабораторных показателей гипергомоцистеинемии. Если подтвердится тот факт, что уровень гомоцистеина в крови является причиной сосудистых заболеваний, чрезвычайно важной будет точная и достоверная его оценка.

Результаты эпидемиологических и обсервационных исследований позволили предположить, что прием витаминов Е, С и А в высоких дозах может способствовать первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [37–38]. В исследовании First National Health and Nutrition Examination Survey (более 11 000 участников) была выявлена обратная связь между ежедневным приемом витамина С и общей смертностью, а также смертностью от ИБС [39]. В другом исследовании (около 40 000 мужчин среднего возраста, работающих в системе здравоохранения США) прием витамина Е сопровождался снижением частоты развития ИБС на 37%. Дополнительное применение каротина снижало риск развития ИБС только у курильщиков и лиц, которые отказались от курения [40]; однако в отличие от исследования First National Health and Nutrition Examination Survey [41] в этом исследовании прием витамина С в высоких дозах не предотвращал развитие ИБС. В исследовании Nurses» Health Study после восьми лет наблюдения было показано, что прием витамина Е снижал частоту развития ИБС на 41% (при расчете этого показателя учитывалось влияние всех общеизвестных факторов риска) [42]. В исследовании Iowa Women»s Study повышенное потребление витамина Е с пищей способствовало снижению риска смерти от ИБС, а прием витамина Е оказался неэффективным [43]. Однако авторы не привели подробные данные о до-

зах и длительности приема витамина Е и В12, поэтому полученные результаты невозможно напрямую сравнивать с результатами исследования Nurses» Health Study. В исследовании Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study [44] была выявлена связь между высоким содержанием каротиноидов в сыворотке крови и снижением риска развития ИБС у мужчин с исходной гиперлипидемией, гипергомоцистеинемией.

Оптимизм в отношении роли, которую витамины с антиоксидантными свойствами могут играть при первичной профилактике ИБС, несколько уменьшился после опубликования результатов плацебо-контролируемых испытаний. В исследовании Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study [45] прием витамина Е, В6 (по 50 мг/сут) лишь незначительно снижал смертность от ИБС (снижение относительного риска составило 5%), но повышал смертность от рака и геморрагического инсульта на 2% (хотя это повышение было статистически незначимым). Среди принимавших каротин через 5–8 лет наблюдения отмечено больше случаев смерти от рака легких, ИБС и ишемического и геморрагического инсульта; все это способствовало увеличению общей смертности на 8%. В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, включавшем более 18 000 участников, оценивалась эффективность ежедневного приема каротина (по 30 мг) и ретинила пальмитата (по 25 000 МЕ); в группе каротина отмечена большая частота развития рака легких и смерти от этого заболевания [46]. В исследовании Physicians» Health Study прием каротина (по 50 мг через день) не влиял на частоту развития злокачественных опухолей и ИБС, а также на уровень общей смертности [47–49]. Аналогичные результаты получены при анализе в подгруппах активных и бывших курильщиков. Расхождения в результатах крупномасштабных исследований могут быть связаны с целым рядом факторов, включая различия в структуре исследований (данные обсервационных исследований, в которых оцениваются эффективность приема витаминов с пищей или уровень антиоксидантов в сыворотке крови, трудно сравнивать с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических испытаний), использование разных доз антиоксидантов и оценку разных клинических исходов (снижение частоты развития ИБС или рака).

Суммируя изложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Гомоцистеин является признаком нездорового образа жизни и в совокупности с такими факторами риска, как курение, дислипидемия и др., существенно повышает риск развития ИБС. Учитывая участие гомоцистеина в развитии атеросклероза, а также влияние на эндотелий сосудов, не исключается и его самостоятельная роль в развитии ИБС, что требует дальнейших крупномасштабных исследований.

2. Ввиду неоднозначности результатов мировых исследований о возможностях снижения степени гомоцистеинемии при применении витаминов группы В и Е, до сих пор остается открытым вопрос об уменьшении уровня гомоцистеина в крови с помощью витаминов. В ряде случаев это ведет к улучшению течения заболеваний, в частности ИБС, что основано на участии витаминов в регуляции синтеза гомоцистеина.

Библиографический список

1. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis // Amer. J. Pathol. 1969. Vol. 56. P. 111–128.

2. Stampfer M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // *Engl. J. Med.* 1995. P. 328–332.
3. Mayer E., Jacobsen D., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // *J. Am Coll Cardiol.* 1996. P. 517–527.
4. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 407–413.
5. MacMahon M., Kirkpatrick C. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000. Vol. 10. P. 195–203.
6. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly/M. Bots, L. Launer, J. Lindemans [et al.] // *The Rotterdam Study Arch. Intern. Med.* 1999. P. 138–159.
7. Bonitton-Kopp. C. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women // *Kopp. Ibid.* 1993. Vol. 24. P. 1837–1843.
8. Single LDL apheresis improves endothelium — dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans/O. Tamai, H. Matsuoka, H. Itabe [et al.] // *Circulation.* 1997. Vol. 95. P. 76–82.
9. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia/J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1301–1307.
10. Engl N. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1349–1357.
11. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease/A. Masumoto, Y. Hirooka, K. Hironaga [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88. P. 1291–1294.
12. McQuillan B. M., Beilby J.P., Nidorf P.L. Thompson. Hyperhomocysteinemia but not the C677 T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2383–2388.
13. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells: A mechanism for development of atherosclerosis? // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1037–1042.
14. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells/H. Li, A. Lewis, S. Brodsky [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1037–1043.
15. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events/P.M. Rid, J. Shih, T.J. Cook [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1776–1779.
16. Lang D., Kredan M.B., Lang D., Moat S. J. Homocysteine — induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta Role for superoxide anions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. P. 367–373.
17. Uel P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy // *Med.* 1989. P. 114–501.
18. The effect of hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in perimenopausal women: a randomized controlled study/E. Hak, A. Bak, J. Lindemans [et al.] // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 158. P. 437–439.
19. Hansrani M. Homocysteine in myointimal hyperplasia // *Vasc Endovasc Surg.* 2002. Vol. 23. P. 3–10.
20. Harker L., Ross R., Slichter S., Scott C. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1974. Vol. 291. P. 537–543.
21. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst (e) inemia // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98. P. 5–7.
22. 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. P. 334–340.
23. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // *Артериальная гипертензия.* 2004. № 10. С. 85–87.
24. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // *Консилиум.* 2000. № 6. С. 61–65.
25. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // *Патология кровообращения и кардиохирургия/2002.* № 1. С. 65–71.
26. Ефимов В.С., Цакалов А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // *Лаб. мед.* 1999. № 2. С. 44–48.
27. Лысенко М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС // *Украинский терапевтический журнал.* 2004. № 1. С. 69–73.
28. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Клиническая медицина.* 2001. № 6. С. 7–13
29. Шевченко О.П., Олефrienко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // *Лаборатория.* 2002. № 1. С. 3–7.
30. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2000. № 4. С. 26–29.
31. Хубутия М.Ш., Шевченко В.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004. 272 с.
32. Arnadottir M. Homocysteine in renal disease, in Homocysteine in health and disease // Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001. P. 321–330.
33. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma/L. Brattstrom, B. Israelsson, A. Olsson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 2001. Vol. 52. P. 283–287
34. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials/L. Brattstrom, F. Landgren, B. Israelsson [et al.] // *Br. Med. J.* 1998. Vol. 316. P. 894–898.
35. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial/M.J. Grubben, G.H. Boers, H.J. Blom [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 480–484.
36. Hackam D.G., Peterson J.C., Spence J.D. What level of plasma homocyst (e) ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst (e) ine levels above and below 14 micromol L // *Amer. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13. P. 105–110.
37. Konings E.J. Dietary folates in human nutrition: thesis University of Maastricht, The Netherlands, 2001. P. 105–120.
38. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin/L. Norlund, A. Grubb, G. Fex [et al.] // *Lab. Med.* 1998. Vol. 36. P. 175–178.
39. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study/O. Nygard, H. Refsum, P.M. Ueland [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. P. 136–143
40. Refsum H., Ueland P.M. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism // *Trends Pharmacol Sci.* 1990. Vol. 11. P. 411–416.
41. Schneede J., Refsum H., Ueland P.M. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000. Vol. 26. P. 263–279.
42. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels/G. Schnyder, M. Roffi, R. Pin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1593–1600.
43. Elevated plasma concentrations of homo-cysteine in antiepileptic drug treatment/M. Schwaninger, P. Ringleb, R. Winter // *Epilepsia.* 1999. Vol. 40. P. 345–350.
44. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism/J.B. Ubbink, R. Delport, R.H. Allen [et al.] // *J. Clin. Investig.* 1996. Vol. 98. P. 177–184.
45. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy // *J. Lab. Clin. Med.* 1989. Vol. 114. P. 473–501
46. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia/M.C. Verhaar, R.M. Wever, J.J. Kastelein [et al.] // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 237–241.
47. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial/M.C. Verhaar, R.M. Wever, J.J. Kastelein [et al.] // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 335–338.
48. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease/E.G. Vermeulen, J.A. Rauwerda, P. Erix [et al.] // *A prospective cohort study. Neth. J. Med.* 2000. Vol. 56. P. 138–146.

References

1. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis // *Amer. J. Pathol.* 1969. Vol. 56. P. 111–128.

2. Stampfer M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // *Engl. J. Med.* 1995. P. 328–332.
3. Mayer E., Jacobsen D., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // *J. Am Coll Cardiol.* 1996. P. 517–527.
4. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 407–413.
5. MacMahon M., Kirkpatrick C. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000. Vol. 10. P. 195–203.
6. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly/M. Bots, L. Launer, J. Lindemans [et al.] // *The Rotterdam Study Arch. Intern. Med.* 1999. P. 138–159.
7. Bonitton-Kopp C. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women // *Kopp. Ibid.* 1993. Vol. 24. P. 1837–1843.
8. Single LDL apheresis improves endothelium — dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans/O. Tamai, H. Matsuoka, H. Itabe [et al.] // *Circulation.* 1997. Vol. 95. P. 76–82.
9. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia/J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1301–1307.
10. Engl N. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1349–1357.
11. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease/A. Masamoto, Y. Hirooka, K. Hironaga [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88. P. 1291–1294.
12. McQuillan B. M., Beilby J.P., Nidorf P.L. Thompson. Hyperhomocysteinemia but not the C677 T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2383–2388.
13. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells: A mechanism for development of atherosclerosis? // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1037–1042.
14. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells/H. Li, A. Lewis, S. Brodsky [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1037–1043.
15. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events/ker/P.M. Rid, J. Shih, T. J. Cook [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1776–1779.
16. Lang D., Kredan M. B., Lang D., Moat S. J. Homocysteine — induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta Role for superoxide anions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. P. 367–373.
17. Uel P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy // *Med.* 1989. P. 114–501.
18. The effect of hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in perimenopausal women: a randomized controlled study/E. Hak, A. Bak, J. Lindemans [et al.] // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 158. P. 437–439.
19. Hansrani M. Homocysteine in myointimal hyperplasia // *Vasc Endovasc Surg.* 2002. Vol. 23. P. 3–10.
20. Harker L., Ross R., Slichter S., Scott C. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1974. Vol. 291. P. 537–543.
21. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e) inemia // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 98. P. 5–7.
22. 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. P. 334–340.
23. Baranova E.I., Bol'shakova O.O. Klinicheskoe znachenie gomocisteinemii (obzor literatury) // *Arterial'naja gipertenzija.* 2004. № 10. C. 85–87.
24. Barkagan Z.S. Uchenie o trombofilijah na sovremennom jetape // *Konsilium.* 2000. № 6. C. 61–65.
25. Barkagan Z.S., Kostjuchenko G.I., Kotovnikova E.F. Gipergomocisteinemija kak samostojatel'nyj faktor riska porazhenija i trombirovanija krovenosnyh sosudov // *Patologija krovoobrawenija i kardiohirurgija* / 2002. № 1. C. 65–71.
26. Cakalov A.K., Efimov V.S. Gomocisteinemija v patogeneze trombovaskuljarnoj bolezni i ateroskleroza // *Lab. med.* 1999. № 2. C. 44–48.
27. Lysenko M.Je. Korrekcija gipergomocisteinemii u bol'nyh IBS // *Ukrainskij terapevticheskij zhurnal.* 2004. № 1. C. 69–73.
28. Muhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomocisteinemija kak faktor riska razvitiya zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy // *Klinicheskaja medicina.* 2001. № 6. s. 7–13
29. Shevchenko O.P., Olefrienko G.A. Gipergomocisteinemija i ee klinicheskoe znachenie // *Laboratorija.* 2002. № 1. C. 3–7.
30. Shmeleva V.M. Gipergomocisteinemija i tromboz // *Tromboz, gemostaz i reologija.* 2000. № 4. C. 26–29.
31. Hubutiya M.Sh., Shevchenko O.P. Gomocistein pri koronarnoj bolezni serdca i serdechnogo transplantanta. M.: Refarm, 2004. 272 s. 32. Arnadottir M. Homocysteine in renal disease, in *Homocysteine in health and disease* // Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001. P. 321–330.
33. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma/L. Brattstrom, B. Israelsson, A. Olsson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 2001. Vol. 52. P. 283–287
34. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials/L. Brattstrom, F. Landgren, B. Israelsson [et al.] // *Br. Med. J.* 1998. Vol. 316. P. 894–898.
35. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial/M. J. Grubben, G.H. Boers, H. J. Blom [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 480–484.
36. Hackam D.G., Peterson J.C., Spence J.D. What level of plasma homocyst(e) ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e) ine levels above and below 14 micromol L // *Amer. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13. P. 105–110.
37. Konings E. J. Dietary folates in human nutrition: thesis University of Maastricht, The Netherlands, 2001. P. 105–120.
38. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin/L. Norlund, A. Grubb, G. Fex [et al.] // *Lab. Med.* 1998. Vol. 36. P. 175–178.
39. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study/O. Nygard, H. Refsum, P.M. Ueland [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. P. 136–143
40. Refsum H., Ueland P.M. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism // *Trends Pharmacol Sci.* 1990. Vol. 11. P. 411–416.
41. Schneede J., Refsum H., Ueland P.M. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000. Vol. 26. P. 263–279.
42. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels/G. Schnyder, M. Roffi, R. Pin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1593–1600.
43. Elevated plasma concentrations of homo-cysteine in antiepileptic drug treatment/M. Schwaninger, P. Ringleb, R. Winter // *Epilepsia.* 1999. Vol. 40. P. 345–350.
44. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism/J.B. Ubbink, R. Delport, R.H. Allen [et al.] // *J. Clin. Investig.* 1996. Vol. 98. P. 177–184.
45. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy // *J. Lab. Clin. Med.* 1989. Vol. 114. P. 473–501
46. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia/M.C. Verhaar, R.M. Wever, J.J. Kastelein [et al.] // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 237–241.
47. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial/M.C. Verhaar, R.M. Wever, J.J. Kastelein [et al.] // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 335–338.
48. Normohomocysteinemia and vitamin-treated hyperhomocysteinemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease/E.G. Vermeulen, J.A. Rauwerda, P. Erix [et al.] // *A prospective cohort study. Neth. J. Med.* 2000. Vol. 56. P. 138–146.