

**СВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

Кучкарова Шахноза Анваровна^{1,2}

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
имени академика Ш.Алимова, Ташкент, Узбекистан

²Ташкенский Государственный Медицинский Университет, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Статья посвящена анализу клинического и прогностического значения гомоцистеина при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), а также его роли при других воспалительных и системных заболеваниях. Гомоцистеин рассматривается как ключевой биомаркер метаболического дисбаланса, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Представлены современные данные о его участии в патогенезе сердечно-сосудистых, неврологических, психических, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Особое внимание уделено роли гомоцистеина при ХОБЛ, где его повышенный уровень ассоциируется с выраженностью системного воспаления, снижением лёгочной функции, повышением частоты обострений, риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом. Обсуждаются механизмы взаимосвязи гомоцистеина с уровнем водородного сульфида (H₂S) как потенциально более чувствительным показателем сосудистого риска. Материал основан на анализе современных исследований, демонстрирующих важность гомоцистеина как универсального прогностического маркера при широком спектре хронических заболеваний. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения данного биомаркера для совершенствования диагностики, прогнозирования течения и индивидуализации терапии пациентов.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры; сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные расстройства, атеросклероз, метаболический дисбаланс.

Introduction

**THE ASSOCIATION BETWEEN HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND
INFLAMMATORY ACTIVITY**

Kuchkarova Shakhnoza Anvarovna^{1,2}

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center named after Academician Sh.
Alimov, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Abstract.

This article is dedicated to analyzing the clinical and prognostic significance of homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as its role in other inflammatory and

systemic diseases. Homocysteine is considered a key biomarker for metabolic imbalance, oxidative stress, and endothelial dysfunction. This paper presents current data on its involvement in the pathogenesis of cardiovascular, neurological, psychiatric, autoimmune, and oncological diseases. Special attention is given to the role of homocysteine in COPD, where its high levels are associated with the severity of systemic inflammation, decreased pulmonary function, an increased frequency of exacerbations, a higher risk of cardiovascular complications, and a poor prognosis. The mechanisms of the relationship between homocysteine and the level of hydrogen sulfide (H₂S) as a potentially sensitive indicator of vascular risk are being discussed. The material is based on an analysis of modern research indicating the significance of homocysteine as a universal prognostic marker in a wide range of chronic diseases. The obtained data confirm the need for further study of this biomarker for improving diagnostics, predicting the course of the disease, and individualizing patient treatment.

Kalit so'zlar: gomotsistein, gipergomotsisteinemiya, o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O'SOK), tizimli yallig'lanish, oksidativ stress, endotelial disfunktsiya, biomarkerlar, yurak-qon tomir kasalliklari, neyrodegenerativ buzilishlar, ateroskleroz, metabolik disbalans.

В последние несколько десятилетий нарушения баланса метильных групп и гомоцистеина (Hcy) стали независимыми факторами риска при ряде патологических состояний, включая нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые нарушения, развитие рака, аутоиммунные заболевания и заболевания почек. (Behera J, 2017) Впервые связь между повышенным уровнем гомоцистеина в плазме и риском сердечно-сосудистых заболеваний была зарегистрирована у пациентов с дефицитом или отсутствием цистатионинсинтазы (Mudd et al., 1964), (Balashova O. A., 2018) и дальнейшие исследования подтвердили эту связь (Boushey et al., 1995; Nygård et al., 1997). Предложенные механизмы связи между повышенными уровнями гомоцистеина в плазме и сердечно-сосудистыми заболеваниями включают нарушение функции эндотелия, повышение уровня окисленных ЛПНП, пролиферацию сосудистых гладких клеток и нарушение процессов коагуляции. (Aghayan SS, 2020)

Ряд исследователей выявили значимую связь между повышенным уровнем гомоцистеина в плазме и депрессией, предсказав, что более чем у половины пациентов с депрессией будет наблюдаться повышенный уровень гомоцистеина в плазме (Bottiglieri et al., 2000; Reif et al., 2003; Tiemeier et al., 2002). (Machado S. et al. 2018.)

В исследовании Stanger et al., в котором приняли участие 30 здоровых лиц и 30 пациентов с болезнью Паркинсона, было обнаружено, что в группе пациентов концентрация гомоцистеина находилась на среднем уровне (>12 мкмоль/л и <30 мкмоль), тогда как в контрольной группе она была в пределах нормы (Stanger et al., 2004). (Kang S. S., 2018)

В соответствующих исследованиях ранее сообщалось о корреляции между концентрацией гомоцистеина и уровнем тревожности (Pitsavos et al., 2006), (Glaus J. et al. 2018) а также о связи повышенного уровня гомоцистеина с психологическими

расстройствами, такими как стресс и тревожность (Atmaca et al., 2005). (Yan S. et al. 2022)

Tiemeier et al. (2002) (Esnafoğlu E., 2020) показали, что у людей с депрессией уровень гомоцистеина в крови выше. Кроме того, Chen et al. (2010) (Soni R. M. et al. 2019) сообщили о повышенной концентрации гомоцистеина в плазме у пожилых людей с тяжелой депрессией. Кроме того, Bjelland et al. (2003) (Bender A., 2017) показали, что у людей с депрессией уровень гомоцистеина в крови выше, чем у здоровых людей. Они также отметили, что уровень депрессии напрямую связан с концентрацией гомоцистеина (Bjelland et al., 2003). (Bender A., 2017) Другое исследование, изучавшее концентрацию гомоцистеина у людей с биполярным расстройством, также сообщило о повышении уровня гомоцистеина (Dittmann et al., 2008).(Zhao M. et al.2022.)

Исследователи также показали, что повышенный уровень гомоцистеина вызывает повреждение и уплотнение сосудистой стенки (Meier et al., 2010). (Di Lorenzo R. et al. 2015) Было высказано предположение, что повышенный уровень гомоцистеина может влиять на эндотелиальные клетки и вызывать протромботическое состояние с активацией тромбоцитов (Hamzekolaei et al., 2020 ; Pasterkamp et al., 2002). (Naghipour Hamzekolaei M. et al. 2023) Повышенный уровень гомоцистеина также вызывает воспаление, о влиянии которого на атеросклероз сообщалось ранее (Pasterkamp et al., 2002). (Aghayan SS, Farajzadeh A, 2020)

За последнее десятилетие было создано несколько прогностических моделей для оценки риска рецидива гепатоцеллюлярная карцинома ГЦК после трансплантации у реципиентов с целью оптимизации миланские критерии (MC) (Grat M., Stypulkowski J., 2020) В Янг и др. исследовании наблюдалась корреляция между уровнем Hcy и общей частотой рецидивов ГЦК после трансплантации печени. Одной из возможных причин этого является то, что реципиенты трансплантации печени, как правило, были более подвержены метаболическим нарушениям, способствующим рецидиву ГЦК. Они предположили, (Yang M, 2020) что в качестве допустимого биомаркера метаболизма SAM аномальное повышение уровня Hcy отражает увеличение активности реметилирования Hcy, что приводит к стимуляции синтеза метионина и снижению уровня SAM. Это, в свою очередь, увеличивает риск (ГЦК) , запуская несколько путей, способствующих развитию опухоли. Предыдущее исследование показало, что продукция S-аденозилметионин SAM, который является биологическим донором метильной группы, необходимым для обширных реакций внутри клетки, в значительной степени зависит от регуляции метионин-аденозилтрансфераз (MATs) (Murray B. Barbier-Torres L., 2019)

Было показано, что Hcy может быть связан как независимый фактор риска заболеваний сердца, почек и мозга (Lominadze и др., 2006 ; Sen и др., 2009). (Lominadze D. et al. 2017) Dryer и др. (Dryer S. E.,2015) исследовали возможность того, экспрессируют ли костные клетки рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) (NMDARI), субъединицу I ионотропного рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) (INMDARI) или нет. Они также охарактеризовали, важны ли они для активности остеокластов с помощью иммуноцитохимического анализа срезов костей крысы. Показано, что Hcy увеличивает

опосредованную окислительным стрессом генерацию активными формами кислорода (ROS) путем активации NMDA-R с последующей перегрузкой внутриклеточным кальцием (Ca^{+2}). Это увеличение ROS дополнительно активирует ММП. Активация ММП может играть важную роль в деградации матрикса.

В другом исследовании было обнаружено, что Hcy индуцирует апоптоз через митохондриальный путь, опосредованный активными формами кислорода (ROS), в первичных стромальных клетках костного мозга человека и в клеточной линии HS-5, активированных NF- κ B. Это приводит к высвобождению цитохрома-c и последующей активации каспаз-3 и 9. Это предполагает, что он может оказывать аналогичное апоптотическое действие на остеобласты, приводя к остеопорозу за счет снижения костеобразования. Это физиологическое нарушение может служить основанием для доказательств того, что Hcy участвует в потере костной массы при остеопорозе (Kim et al., 2006). (Saito M., 2018)

В последние десятилетия молекулярные биомаркеры инсульта в периферической крови стали мишенями для диагностики, прогнозирования и лечения. Вопрос о том, способствует ли Hcy цереброваскулярным изменениям, когнитивной функции или и тому, и другому, остается спорным; тем не менее, похоже, что повышенные уровни Hcy являются фактором риска деменции у пожилых людей, независимо от механизма. Связь между уровнями Hcy и когнитивными функциями является спорной. Хотя были получены отрицательные результаты, свидетельствующие о том, что уровень Hcy не связан с когнитивным снижением после инсульта (Коррейни П. и др. 2017, Chaudhari T. S. et al. 2014), известно, что высокий уровень Hcy является независимым фактором риска цереброваскулярных событий (Cao Y. et al. 2021, Ostrakhovitch E.A., 2019) и когнитивных нарушений (Luzzi S. et al. 2022; Price B.R., 2018; Zhou S., Chen J., 2021). Кроме того, недавнее исследование показало, что у пациентов с более высоким уровнем Hcy наблюдалась более выраженная атрофия коры и гиппокампа, чем у пациентов с более низким уровнем (Zuliani G. et al. 2024) Таким образом, уровень Hcy может быть потенциальным биомаркером Постинсультные когнитивные нарушения (PSCI), и понимание его прогностического влияния в отношении PSCI может быть клинически значимым. (Kim KY, Shin KY, 2022)

Заслуживают внимания три других масштабных исследования менделевской рандомизации: во-первых, отчет о 31 400 субъектах с ИБС и 92 927 контрольных лицах европейского происхождения, в котором были идентифицированы 18 полиморфизмов, влияющих на концентрацию tHcy (van Meurs JB, 2013) В этом исследовании не было обнаружено никакой связи между 18 полиморфизмами в 13 локусах, влияющими на tHcy, и риском ИБС. Это открытие привело авторов к выводу, что результаты «еще раз опровергают причинно-следственную связь умеренно повышенных концентраций tHcy с ИБС в белой популяции». Однако все эти 18 генетических полиморфизмов объясняли лишь 5,9% вариативности уровней tHcy. Более того, как отметили Леманн и Кортина-Борха 8 из 18 полиморфизмов были связаны с более низкими уровнями tHcy, что давало общий аддитивный эффект в 0,109 стандартных отклонений tHcy в стандартной нормальной шкале, что представляет собой небольшое смещение в нормализованном

распределении, которое не будет иметь клинического значения. Поэтому мы не считаем, что вывод ван Мёрса и соавторов (van Meurs JB, 2013) может быть обоснован.

Принимая во внимание как доказательства дефектной, так и повышенной продукции H_2S в условиях гипергомоцистеинемии, а также взаимодействие между гомоцистеином и H_2S , изменение соотношения H_2S /гомоцистеин может быть более ценным, чем абсолютное изменение концентрации H_2S и гомоцистеина, для описания роли этих метаболитов в патогенезе заболевания. Дети с гипертензией по сравнению с нормотензивными детьми показали значительно более низкое соотношение H_2S /гомоцистеин в плазме из-за повышенной концентрации гомоцистеина и сниженного уровня H_2S , а также существовала отрицательная корреляция между систолическим артериальным давлением и соотношением H_2S /гомоцистеин в плазме (Momin M. et al. 2017.) Согласно данным Сун Л. и др. выявлено, что было показано, что сниженные уровни H_2S и повышенные уровни гомоцистеина имеют значительную отрицательную корреляцию при легочной гипертензии, связанной с врожденным пороком сердца, что объясняется сниженной экспрессией MTHFR и CSE наряду с дефицитом витамина B12 (Sun L., Sun S., Li Y., et al.) Хе Й. и его коллеги обнаружили, что хотя у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) уровни H_2S и гомоцистеина выше, чем у пациентов без ССЗ, но с ХОБЛ, соотношение H_2S / гомоцистеин в сыворотке у пациентов с ХОБЛ и ССЗ было значительно ниже, чем у пациентов в группе ХОБЛ, и такое соотношение положительно коррелировало с функцией легких (He Y., Liu S., Zhang Z., et al. 2017) Эти исследования подтвердили идею метаболического дисбаланса гомоцистеина и H_2S при сердечно-сосудистых патологиях, и по сравнению с гомоцистеином или H_2S по отдельности соотношение H_2S к гомоцистеину может быть более надежным биомаркером для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний. (Yang Q, He GW. 2019)

Гомоцистеин рассматривается как важный прогностический и диагностический маркер не только при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, но и многих других патологиях. Гипергомоцистеинемия связана с ускорением нейродегенеративных процессов при заболеваниях центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, деменция, постинсультные когнитивные нарушения). Также повышение уровня гомоцистеина при переломах костей, эндокринных нарушениях и некоторых онкологических заболеваниях служит дополнительным показателем при оценке тяжести заболевания, риска осложнений и прогноза. Поэтому определение уровня гомоцистеина имеет важное значение при разработке ранней диагностики и индивидуальных стратегий лечения при широком спектре заболеваний.

Литература

1. Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseini Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarisani M. Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain Behav.* 2020 Dec;10(12): e01851.
2. Balashova O. A., Visina O., Borodinsky L. N. Folate action in nervous system development and disease // *Developmental neurobiology.* – 2018. – Т. 78. – №. 4. – С. 391-402.

3. Behera J, Bala J, Nuru M, Tyagi SC, Tyagi N. Homocysteine as a Pathological Biomarker for Bone Disease. *J Cell Physiol.* 2017 Oct;232(10):2704-2709.)
4. Bender A., Hagan K. E., Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis //*Journal of psychiatric research.* – 2017. – T. 95. – C. 9-18.
5. Cao Y. et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: a Mendelian randomization study //*European journal of neurology.* – 2021. – T. 28. – №. 6. – C. 1931-1938.,
6. Chaudhari T. S. et al. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study //*Journal of the neurological sciences.* – 2014. – T. 340. – №. 1-2. – C. 150-158
7. Di Lorenzo R. et al. Homocysteine levels in schizophrenia patients newly admitted to an acute psychiatric ward //*Acta neuropsychiatrica.* – 2015. – T. 27. – №. 6. – C. 336-344.
8. Dryer S. E. Glutamate receptors in the kidney //*Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2015. – T. 30. – №. 10. – C. 1630-1638
9. Esnafoglu E., Ozturan D. D. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents //*Child and adolescent mental health.* – 2020. – T. 25. – №. 4. – C. 249-255.
10. Glaus J. et al. The bidirectional relationship between anxiety disorders and circulating levels of inflammatory markers: results from a large longitudinal population-based study //*Depression and anxiety.* – 2018. – T. 35. – №. 4. – C. 360-371
11. Grat M. Stypulkowski J. Morawski M. Wronka K.M. Wasilewicz M. Lewandowski Z. Grat K. Wojcik Z. Patkowski W. and Zieniewicz K., Shadows behind using simple risk models in selection of hepatocellular carcinoma patients for liver transplantation, *Ann Surg* 271 (2020), 1124–1131.
12. Habib S. S. et al. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis //*European Review for Medical & Pharmacological Sciences.* – 2023. – T. 27. – №. 18.
13. He Y., Liu S., Zhang Z., et al. Imbalance of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in chronic obstructive pulmonary disease combined with cardiovascular disease. *Frontiers in Pharmacology.* 2017;8: p. 624.
14. Kang S. S., Rosenson R. S. Analytic approaches for the treatment of hyperhomocysteinemia and its impact on vascular disease //*Cardiovascular Drugs and Therapy.* – 2018. – T. 32. – №. 2. – C. 233-240.
15. Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential Biomarkers for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):602. doi: 10.3390/ijms23020602. PMID: 35054785; PMCID: PMC8775398.
16. Lominadze D. et al. Homocysteine causes cerebrovascular leakage in mice //*American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2006. – T. 290. – №. 3. – C. H1206-H1213.
17. Luzzi S. et al. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art //*Biomedicines.* – 2022. – T. 10. – №. 11. – C. 2741. ,
18. Machado S. et al. panic disorder and cardiovascular diseases: an overview //*International Review of Psychiatry.* – 2017. – T. 29. – №. 5. – C. 436-444.
19. Momin M. et al. Associations of plasma homocysteine levels with peripheral systolic blood pressure and noninvasive central systolic blood pressure in a community-based Chinese population //*Scientific reports.* – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 6316.
20. Murray B. Barbier-Torres L. Fan W. Mato J.M. and Lu S.C., Methionine adenosyltransferases in liver cancer, *World Journal of Gastroenterology* 25 (2019).

21. Naghipour Hamzekolaei M. et al. Changes in mean platelet volume and hematologic indices in patients with panic disorder due to oxidative stress //Brain and Behavior. – 2020. – Т. 10. – №. 4. – С. e01569.
22. Ostrakhovitch E.A., Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. Ageing Res. Rev. 2019;49:144–164
23. Price B.R., Wilcock D.M., Weekman E.M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for vascular contributions to cognitive impairment and dementia. Front. Aging Neurosci. 2018;10 doi: 10.3389/fnagi.2018.00350, ,
24. Saito M., Marumo K. The effects of homocysteine on the skeleton //Current osteoporosis reports. – 2018. – Т. 16. – №. 5. – С. 554-560.)(Kim D. J. et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells //Bone. – 2006. – Т. 39. – №. 3. – С. 582-590.
25. Smith A. D. et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement //Journal of Alzheimer’s Disease. – 2018. – Т. 62. – №. 2. – С. 561-570.
26. Soni R. M. et al. Serum homocysteine and behavioral and psychological symptoms of dementia: is there any correlation in Alzheimer’s disease? //Annals of Neurosciences. – 2019. – Т. 25. – №. 3. – С. 152-159.
27. Sun L., Sun S., Li Y., et al. Potential biomarkers predicting risk of pulmonary hypertension in congenital heart disease: The role of homocysteine and hydrogen sulfide. Chinese Medical Journal. 2014;127(5):893–899.
28. Van Meurs JB , Pare G , Schwartz SM , Hazra A , Tanaka T , Vermeulen SH и др. Распространенные генетические локусы , влияющие на концентрацию гомоцистеина в плазме и их влияние на риск ишемической болезни сердца . Am J Clin Nutr . 2013 ; **98** : 668–76 .
29. Weekman E. M. et al. Hyperhomocysteinemia-induced gene expression changes in the cell types of the brain //ASN neuro. – 2017. – Т. 9. – №. 6. – С. 1759091417742296
30. Yan S. et al. Changes of serum homocysteine and vitamin B12, but not folate are correlated with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of case-control studies //Frontiers in psychiatry. – 2022. – Т. 13. – С. 754165
31. Yang M, Tan W, Yang X, et al. Homocysteine: A novel prognostic biomarker in liver transplantation for alpha-fetoprotein- negative hepatocellular carcinoma. Cancer Biomarkers. 2020;29(2):197-206.
32. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. Oxid Med Cell Longev. 2019 Nov 22;2019:7629673.
33. Zhao M. et al. Individuals with bipolar disorder have a higher level of homocysteine than major depressive disorder: A retrospective chart review and observational study //Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2022. – С. 2671-2682.
34. Zhou S., Chen J., Cheng L., Fan K., Xu M., Ren W., Chen Y., Geng D., Cheng H., Luan X., et al. Age-dependent association between elevated homocysteine and cognitive impairment in a post-stroke population: A prospective study. Front. Nutr. 2021;8:691837.
35. Zuliani G. et al. High plasma homocysteine levels predict the progression from mild cognitive impairment to dementia //Neurochemistry international. – 2024. – Т. 177. – С. 105763.
36. Коррейни П. и др. Долгосрочный риск развития деменции у лиц, перенесших ишемический или геморрагический инсульт // Инсульт. – 2017. – Т. 48. – №. 1. – С. 180-186.,