

¹ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Российский государственный социальный университет

Гомоцистеин – мультифактор коморбидности

С.А. Дербенева¹, О.Ш. Ойноткинова^{2,3}, А.В. Стародубова¹, А.В. Погожева¹

Адрес для переписки: Светлана Анатольевна Дербенева, sderbeneva@yandex.ru

Для цитирования: Дербенева С.А., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., Погожева А.В. Гомоцистеин – мультифактор коморбидности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 76–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-76-81

Гомоцистеин (ГЦ) – аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу и являющаяся промежуточным продуктом при метаболизме аминокислот метионина и цистеина. Повышенный уровень ГЦ, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) и гомоцистинурия ассоциированы с различными патологиями не только у взрослых, но и у детей. ГГЦ обусловлена генетическими мутациями и дефицитом ферментов в 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе, метионинсинтазе и цистатионин-бета-синтазе. ГГЦ может быть связана с дефицитом фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и в меньшей степени с дефицитом витамина В₆, который влияет на метаболизм метионина. Механизмы, лежащие в основе нейротоксичности ГЦ, включают окислительный стресс, повреждение ДНК, тиолирование белка или гомоцистеинилирование белка, вызывающие апоптоз и эксайтотоксичность. Последние данные указывают также на то, что воспаление на фоне ГГЦ сопровождается повышением уровня ряда цитокинов и изменением в метилировании ДНК. Все это суммарно оказывает повреждающее воздействие на клетки многих органов и систем организма человека. В обзоре представлены доказательства причинно-следственной связи ГГЦ с развитием множественной коморбидной патологии.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, витамины

Гомоцистеин (ГЦ) – непотеиногенная аминокислота, открытая L.W. Butz и V. Vigneaud в 1932 г. [1]. Первоначально ГЦ считался метаболитом метионина. Обширные исследования показали, что ГЦ может быть вовлечен в процессинг ДНК, РНК и другого биохимического материала. ГЦ участвует в указанных процессах через два биохимических пути: метиониновый цикл и последовательность транссульфурации. Генетические аномалии, фармакотерапия, недоедание и злоупотребление психоактивными веществами могут нарушить метиониновый цикл или последовательность транссульфурации и привести к повышению внутриклеточного уровня ГЦ до патологического [2]. Поскольку ГЦ обнаруживается в каждом типе клеток, повышение регуляции ГЦ провоцирует нарушения функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем [3, 4]. ГЦ естественным образом содержится в крови с нормальным уровнем 5–15 мкмоль/л. Повышенный уровень служит фактором риска патофизиологии

атеросклероза, фиброза сосудов, эпилепсии и умственной отсталости [5]. Уровень ГЦ > 15 мкмоль/л ассоциируется с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Установлено также, что ГГЦ является фактором риска развития глазных патологий, таких как возрастная макулярная дегенерация и аномальность [6]. Серосодержащие аминокислоты, такие как ГЦ, склонны генерировать активные формы кислорода (АФК), что приводит к окислительному стрессу в клетке [7]. В частности, ГЦ повышает регуляцию НАДФН-оксидазы, которая в свою очередь катализирует образование супероксида, специфического АФК. В качестве превентивной меры последовательность транссульфурации катаболизирует избыток ГЦ [8]. Когда избыток ГЦ становится нерегулируемым, возникает ГГЦ in vivo. Хотя механизм до конца не изучен, предполагается, что ГЦ попадает в кровоток через несколько транспортеров цистеина [9]. Дефекты в цистатионин-бета-синтетазе (ЦБС), метилентетрагидрофолатредуктазе (МТГФР), ферментах

метиляции и внутриклеточном кобаламине ассоциируются с различной степенью тяжести ГЦ [8]. Тяжелая форма ГЦ возникает из-за дефектов ЦБС или МТГФР. Дефектная ЦБС возникает из-за генетических дефектов, дефектная МТГФР – из-за дефицита фолиевой кислоты и/или генетических дефектов. С точки зрения механики индуцированный ЦБС ГЦ продвигает цикл метионина, включая повышенную регуляцию S-аденозилметионина (САМ), который в избытке ингибирует МТГФР, фермент, катализирующий образование метилтетрагидрофурана (МТГФ). Поскольку МТГФ необходим для превращения ГЦ в метионин, дефектная МТГФР также может привести к развитию ГЦ. Кроме того, как ЦБС-, так и МТГФР-индуцированная ГЦ усугубляется при нарушении последовательности реакции транссульфурации. При дефиците САМ последовательность транссульфурации не может быть активирована из-за нехватки метионина – предшественника САМ. Что касается ГЦ промежуточной степени тяжести, дефектными могут быть ферменты метилирования, а именно метионин-аденозилтрансфераза I/III, глицин-N-метилтрансфераза, S-аденозилгидролаза и аденозинкиназа [10].

ГЦ легкой степени тяжести возникает из-за дефицита кобаламина или дефекта любого фермента, ответственного за катализ кобаламина (неактивного витамина B₁₂) в активную форму – метилкобаламин [8, 11]. Согласно гипотезе метильной ловушки, катаболизм САМ ингибируется за счет накопления МТГФ, что противодействует истощению САМ, вызванному снижением уровня кобаламина [11]. В результате уровни ГЦ снижаются, активность реакции транссульфурации возрастает, что объясняет легкую тяжесть ГЦ, связанную со снижением уровня кобаламина.

Помимо генетических аномалий ГЦ может возникать из-за недостаточности питания и развития почечной недостаточности [2]. Поскольку метионин является незаменимой аминокислотой, диета, в которой отсутствует метионин, может привести к развитию ГЦ. Метионин в избытке содержится в белках животного происхождения, поэтому чрезмерное потребление мяса, яиц и молока способно усилить метионовый цикл, в котором участвует ГЦ. Интересно, что недостаточное количество животных белков также может привести к возникновению ГЦ. Помимо метионина животный белок содержит витамин B₁₂ и фолиевую кислоту, которые являются важными коферментами, участвующими в метаболизме ГЦ [12]. Их дефицит подчеркивает обратно пропорциональную зависимость между уровнями витамина B₁₂/фолата и ГЦ. Кроме того, никотин и алкоголь нарушают выработку фолиевой кислоты и кобаламина, что приводит к повышению регуляции ГЦ. Такие препараты, как холестирамин и метформин, связанные с мальабсорбцией витаминов и фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте. Что касается почечного клиренса, дефект экскреции ГЦ способен привести к ГЦ, хотя точный механизм неизвестен [13].

ГЦ ассоциирована со многими патологиями эндокринной, почечной, репродуктивной систем и желудочно-кишечного тракта. Речь, в частности, идет о гомоцистинурии, хронической почечной недостаточности, гипотиреозе, инсулинорезистентном диабете, синдроме поликистозных яичников, желудочно-кишечных расстройствах и осложнениях беременности [14, 15]. Тем не менее эффекты ГЦ наиболее заметны в отношении функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем.

ГЦ влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с помощью нескольких механизмов, прежде всего путем неблагоприятного воздействия на эндотелий сосудов и гладкомышечные клетки, что приводит к изменениям в субклинической структуре и функции артерий. Таким образом, ГЦ является независимым фактором риска развития атеросклероза, приводящего к развитию ССЗ [14–16].

В ряде исследований показана четкая корреляция между уровнями ГЦ в плазме крови и тяжестью атеросклероза [17] и подтверждена связь между повышенным уровнем ГЦ и повышенной смертностью от ССЗ. ГЦ ассоциируется с этиологией инфаркта миокарда и инсульта, но точные патофизиологические причины этого процесса еще предстоит установить [18, 19]. ГЦ приводит к развитию ССЗ и через механизмы, включающие пролиферацию мышечных клеток сосудистой стенки, снижение циркулирующего липопротеина высокой плотности, превращение в ГЦ-тиолактон и индукцию аутоиммунного ответа и тромбогенеза [20–22]. ГЦ активирует транскрипционный фактор NF-κB, который регулирует транскрипцию различных генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях, для повышения уровня провоспалительных цитокинов и подавления противовоспалительных цитокинов [23]. ГЦ также индуцирует дисфункцию эндотелиальных клеток за счет снижения антиоксидантной защиты эндотелия, вызывая окислительный стресс и увеличение внутриклеточной концентрации АФК [24]. АФК нарушают метаболизм липопротеинов, что способствует увеличению частоты возникновения атеросклеротических поражений сосудов [25]. Повышенный уровень ГЦ также связан с гипометилизацией ДНК при сосудистых заболеваниях [26], но этот сложный регуляторный механизм тканеспецифичен [27]. Чтобы уменьшить внутриклеточное накопление ГЦ при нарушении пути реметиляции, эндотелиальные клетки экспортируют ГЦ в кровоток. Механизм транспорта ГЦ в эндотелии сосудов точно не определен, но эндотелиальные клетки аорты человека связываются и импортируют ГЦ по крайней мере через четыре известные цистеин-натрий-зависимые транспортные системы – XAG, L, ASC и A, а L-гомоцистеин импортируется через системы XAG, L, ASC и XC [28]. ГЦ препятствует выработке оксида азота, главного газообразного регулятора эндотелиального гомеостаза. Кроме того, ГЦ дерегулирует сигнальные пути, связанные с другим важным эндотелиальным газотрансмиттером – сероводородом. Более того, из-

быток ГЦ может быть косвенно включен в процесс, называемый белковым N-гомоцистеинированием, вызывающий повреждение сосудов. Наконец, клеточное гипометилирование, обусловленное накоплением S-аденозилгомоцистеина (АГЦ), также вносит вклад в молекулярную основу ГЦ-индуцированной сосудистой токсичности. АГЦ является метаболическим предшественником ГЦ, который накапливается при ГЦ и является отрицательным регулятором большинства клеточных метилтрансфераз.

Повышенный уровень ГЦ ассоциирован с увеличением смертности от всех причин. Эксперты Всемирной организации здравоохранения установили, что у пациентов с ССЗ с уровнем ГЦ > 20 мкмоль/л риск смерти в 4,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем ГЦ < 9,0 мкмоль/л. Это подтверждают и R. Fan и соавт. [29], которые обнаружили, что риск смерти увеличивается на 33,6% при каждом повышении уровня ГЦ на 5 мкмоль/л. Недавний отчет о когорте из 2968 пациентов с ССЗ показал, что коэффициент риска смерти почти в три раза выше у лиц из верхнего квартиля ГЦ (> 15,6 мкмоль/л) по сравнению с лицами из первого квартиля ГЦ (< 9,8 мкмоль/л) [30].

Помимо сердечно-сосудистой патологии повышенный уровень ГЦ ассоциируется с нейродегенеративными проявлениями, такими как деменция, эпилепсия и задержка развития. При болезни Альцгеймера ГЦ вызывает образование амилоидных бляшек за счет инактивации фермента, ответственного за их деградацию, – секретазы [31]. Эпилепсия вызывается гиперактивацией N-метил-D-аспаратного рецептора (НМДА). Поскольку гомоцистеин является агонистом НМДА-рецепторов, повышенный уровень ГЦ может индуцировать эпилепсию из-за чрезмерного притока кальция, что приводит к дефектной нейрональной сигнализации. По имеющимся данным, умственная отсталость обусловлена тяжелой формой ГЦ. Помимо этих причинно-следственных связей ГЦ коррелирует с аутизмом, инсультом, рассеянным склерозом, депрессией, церебральными судорогами, миелопатией, психозом и болезнью Паркинсона [32, 33].

Кроме того, повышенная регуляция ГЦ связана с глазными патологиями, в частности с кератоконусом, болезнью Бехчета, отслойкой сетчатки, ретинобластомой и окклюзией центральных вен сетчатки [34, 35]. Повышенные уровни ГЦ ассоциируются с более распространенными окулопатиями, такими как периферическая диабетическая ретинопатия (ПДР), катаракта и близорукость [36, 37]. С ПДР, осложнением сахарного диабета, связано множество факторов: почечная дисфункция, повышенный уровень А1С, повышение систолического артериального давления [38]. Тем не менее указанными факторами риска вряд ли можно объяснить взаимосвязь между ГЦ и ПДР. Скорее всего, уровень ГЦ является новым биомаркером ПДР. Исследования близорукости и катаракты выявили потенциальную роль повышенного уровня ГЦ в их патогенезе [36].

Развитие нейросенсорной тугоухости – многофакторного заболевания – также связано с ГЦ. Снижение продукции кофакторов мутазы (аденозилкобаламина), метионинсинтазы (метилкобаламина) и метилмалонил-КоА и повышение уровня ГЦ в спинномозговой жидкости коррелируют с односторонней тугоухостью [39].

Известно также о возраст-зависимой штаммоспецифичной экспрессии генов метионинового цикла в улитке мыши и дальнейшей регуляции во время реакции на шумовое повреждение. Таким образом, некоторые нарушения реметилирования (дефицит бетаин-гомоцистеина S-метилтрансферазы) обуславливают повышенную восприимчивость к шумо-индуцированной тугоухости, связанной с ГЦ плазмы [40].

Повышенный уровень ГЦ во время беременности может негативно отражаться на имплантации, эмбриональном развитии, росте плода и здоровье матери, увеличивая риск таких состояний, как преэклампсия [41]. Это особенно значимо для женщин, в анамнезе которых имеет место беременность, осложненная повышенным уровнем ГЦ. Повышенный уровень ГЦ служит важнейшим индикатором риска, влияя на сосудистую функцию во время беременности и повышая риск неблагоприятных последствий для эмбрионального развития [42].

Беременные, предрасположенные к тромбозу, сталкиваются с дополнительным риском, поскольку повышенный уровень ГЦ может нарушить правильное эмбриональное развитие. Дефицит фолиевой кислоты считается фактором, способствующим повышенному риску дефектов нервной трубки у развивающегося эмбриона [43].

Измерение уровня ГЦ в плазме крови считается косвенным методом оценки дефицита фолиевой кислоты, что подчеркивает важность мониторинга уровня ГЦ в качестве потенциального маркера фолатного статуса во время беременности. Более того, умеренно повышенные уровни ГЦ до зачатия связаны с более низкими результатами тестов на развитие нервной системы в четыре месяца и когнитивных оценок в шесть лет [44]. Понимание и устранение этих взаимосвязей имеет решающее значение для здоровья матери и плода.

Кроме того, ГЦ чрезвычайно распространена среди стареющего населения. Относительно высокая частота ГЦ у пожилых людей объясняется снижением всасывания питательных веществ и метаболической функции [45]. Китайские ученые в проспективном популяционном исследовании с участием 3675 пациентов в возрасте 65 лет и старше наблюдали высокую распространенность ГЦ, абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) и увеличение риска развития МС на фоне ГЦ.

В семилетнем исследовании с участием пожилых пациентов установлено, что ГЦ является фактором риска смерти от ССЗ и всех причин, и у людей с абдоминальным ожирением он проявляется сильнее, чем у лиц без него [46]. В дополнение к выводу о том,

что ГЦ увеличивает общий риск МС, дальнейший анализ корреляции между ГЦ и различными компонентами МС показал: аномальное накопление абдоминального жира и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности являются важными факторами риска, связанными с ГЦ.

Существует несколько потенциальных механизмов, ассоциируемых с ГЦ и общей смертностью. Наиболее важной характеристикой МС является резистентность к инсулину. ГЦ может быть как причиной [47], так и результатом [48] резистентности к инсулину. В то же время резистентность к инсулину способна играть важную роль в регуляции уровня ГЦ в сыворотке крови. ЦБС, ключевой фермент в реакции транссульфурации метаболизма гомоцистеина, подавляется в инсулинорезистентных состояниях [49]. Между тем повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови усугубляет резистентность к инсулину за счет ингибирования активности киназы рецептора инсулина [50].

Имеются сообщения о снижении уровня ГЦ в плазме крови у ряда пациенток, получающих заместительную гормональную терапию в связи с постменопаузой или тяжелым гипотиреозом [51]. С одной стороны, такая отрицательная корреляция между уровнями гормонов и ГЦ может объясняться воздействием гормонов (эстрогенов или гормонов щитовидной железы) на различные ферменты, включая те, которые участвуют в метаболизме метионина. С другой стороны, обнаружено, что уровни ГЦ повышены в плазме крови пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, колоректальным раком, первичной гепатоцеллюлярной карциномой и др. [52]. Это может проявляться изменением цикла метионина, который устойчив при раке и связан с облегчением разрывов двухцепочечной ДНК и иными мутациями.

Действительно, повышенные уровни ГЦ связаны с онкогенезом через гипометилирование ДНК и инактивацию генов-супрессоров опухолей [53, 54]. На протяжении ряда лет отмечалось, что концентрация ГЦ в плазме крови ассоциирована с риском онкогенеза [55, 56]. Однако причинно-следственная связь между уровнем ГЦ и онкологическими заболеваниями остается спорной. Например, результаты ряда обзорных исследований свидетельствуют, что ГЦ является фактором риска некоторых видов рака,

например рака молочной железы и рака предстательной железы [57, 58]. Данные других исследований говорят об обратном [58, 59].

Таким образом, основываясь на клиническом опыте и обзоре литературы, целесообразно измерять уровень ГЦ в плазме крови в любых ситуациях, когда возможна его коррекция. Адекватное обследование рекомендуется всем пациентам, у которых выявлена умеренная или тяжелая степень ГЦ (> 30 мкмоль/л). Крайне важно определять уровень ГЦ у пациентов с артериальными или венозными тромботическими событиями в анамнезе, а также у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, нервно-психическими расстройствами или ассоциациями с глазными либо скелетными аномалиями. При наличии марфаноидного морфотипа, эктопии хрусталика, тяжелой несемейной близорукости, деформации скелета, умственной отсталости и психиатрических симптомов, даже если каждое из этих изменений проявляется изолированно, следует рассмотреть возможность ГЦ. Специфические гематологические аномалии, заболевания почек и бесплодие также могут быть связаны с повышенным уровнем ГЦ.

Таким образом, определение уровня ГЦ и выявление ГЦ актуальны не только у пациентов кардиологического профиля, как это считалось долгие годы. ГЦ – вероятный фактор коморбидности, провоцирующий развитие множественной патологии внутренних органов. Патогенетический механизм ГЦ обусловлен преимущественно тромбогенным, провоспалительным и прооксидантным действием. При этом только своевременная диагностика ГЦ и адекватная коррекция уровня ГЦ способны предотвратить развитие необратимых последствий для пациента, сохранить ему жизнь и период активного долголетия. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Источник финансирования – федеральный бюджет.

Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № FGMF-2022-0005.

Литература

1. Butz L.W., Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. J. Biol. Chem. 1932; 99: 135–142.
2. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. Curr. Med. Chem. 2014; 21 (32): 3662–3672.
3. Ho P.L., Collins S.C., Dhitavat S., et al. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. J. Neurochem. 2001; 78 (2): 249–253.
4. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. Cell Biochem. Biophys. 2010; 57 (2–3): 49–58.
5. Shenoy V., Mehendale V., Prabhu K., et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. Indian J. Clin. Biochem. 2014; 29 (3): 339–344.

6. Ibrahim A.S., Mander S., Hussein K.A., et al. Hyperhomocysteinemia disrupts retinal pigment epithelial structure and function with features of age-related macular degeneration. *Oncotarget*. 2016; 7 (8): 8532–8545.
7. Schöneich C. Sulfur radical-induced redox modifications in proteins: analysis and mechanistic aspects. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (8): 388–405.
8. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1999; 196: 217–246.
9. Büdy B., O'Neill R., DiBello P.M., et al. Homocysteine transport by human aortic endothelial cells: Identification and properties of import systems. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006; 446 (2): 119–130.
10. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2020; 12: 1179573520962230.
11. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B₁₂. *Inherit. Metab. Dis.* 2019; 42 (4): 673–685.
12. Romain M., Sviri S., Linton D.M., et al. The role of vitamin B₁₂ in the critically ill – a review. *Anaesth. Intensive Care*. 2016; 44 (4): 447–452.
13. Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J., et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (10): 2181–2189.
14. Alsahli S., Al Anazi A., Al Hatlani M.M., et al. Severe Crohn's disease manifestations in a child with cystathionine β-synthase deficiency. *ACG Case Rep. J.* 2018; 5: e93.
15. Li D., Liu H.X., Fang Y.Y., et al. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: Decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β-synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reprod. Biomed.* 2018; 37 (2): 234–241.
16. Zhong K., Xu T., Peng Y., et al. Plasma homocysteine and prognosis for acute ischemic stroke: a gender-specific analysis from the CATIS randomized clinical trial. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (3): 2022–2030.
17. Montalesco G., Ankri A., Chadeveau-Wekemans B., et al. Plasma homocysteine and degree of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 1997; 60 (3): 295–300.
18. Young F., Tan H.M., Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Sheng Li Xue Bao.* 2005; 57 (2): 103–114.
19. Ungvari Z., Chisar A., Edwards J.G., et al. Increased production of superoxide in coronary arteries in hyperhomocysteinemia. *Arteriosclerosis. Thrombus. Vasc. Biol.* 2003; 23 (3): 418–424.
20. Liao D., Tan H., Hui R., et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and increasing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.* 2006; 99 (6): 598–606.
21. Jakubowski H. Pathophysiological hypothesis of homocysteine-thiolactone-mediated vascular disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 Suppl 9: 155–167.
22. Undas A., Brożek J., Jankowski M. et al. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and lysis resistance in humans. *Arteriosclerosis. Thrombus. Vasc. Biol.* 2006; 26 (6): 1397–1404.
23. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine induces inflammation in retina and brain. *Biomolecules.* 2020; 10: 3.
24. Wald D.S., Wald N.J., Morris J.C., et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: assessing causation in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ.* 2006; 333 (7578): 1114–1117.
25. Faverzani J.L., Hammerschmidt T.G., Sitt A., et al. Oxidative stress in homocystinuria induced by cystathionine beta-synthase deficiency: results in patients and in animal models. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (8): 1477–1485.
26. Castro R., Rivera I., Struys E.A., et al. Increases in homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular diseases. *Clin. Chem.* 2003; 49 (8): 1292–1296.
27. Chumenkovych S.F., Selhub J., Bagley J., et al. In cystathionine beta-synthase knockout mice, an increase in total plasma homocysteine levels increases tissue levels of S-adenosylmethionine, but S-adenosylmethionine reactions and DNA methylation are tissue-specific. *J. Nutr.* 2002; 132 (8): 2157–2160.
28. Jacobsen D.V. Homocysteine and vitamins in cardiovascular diseases. *Clin. Chem.* 1998; 44 (8 Pt 2): 1833–1843.
29. Fan R., Zhang A., Zhong F. Association between homocysteine levels and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis in prospective studies. *Researcher.* 2017; 7: 4769.
30. Pusceddu I., Herrmann W., Kleber M.E., et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B₆, and mortality: the ludwigshafen cardiovascular risk and disease study. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59 (4): 1399–1411.
31. Vafai S.B., Stock J.B. Protein phosphatase 2A methylation: A link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's disease. *FEBS Lett.* 2002; 518 (1–3): 1–4.
32. Obeid R., McCaddon A., Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (12): 1590–1606.
33. Sharma M., Tiwari M., Tiwari R.K. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 117 (5): 287–296.
34. Akbari M.T., Naderi A., Saremi L., et al. Methionine synthase A2756G variation is associated with the risk of retinoblastoma in Iranian children. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 (6): 1023–1025.
35. Yilmaz M., Arıkan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *Clin. Exp. Optom.* 2020; 103 (6): 804–807.
36. Tan A.G., Mitchell P., Rojchchina E., et al. Serum homocysteine, vitamin B₁₂, and folate, and the prevalence and incidence of posterior subcapsular cataract. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 56 (1): 216–220.
37. Lei X., Zeng G., Zhang Y., et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018; 10: 61.
38. Rada J.A., Shelton S., Norton T.T. The sclera and myopia. *Exp. Eye Res.* 2006; 82 (2): 185–200.
39. Carrillo-Carrasco N., Chandler R.J., Venditti C. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, type cblC. I. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *E. Inheritance. Metab. Dis.* 2011; 35: 91–102.

40. Partearroyo T, Vallesillo N, Mandruzzato G, et al. Deficiency of betaine-homocysteine S-methyltransferase causes increased susceptibility to noise hearing loss associated with hyperhomocysteinemia of plasma. *FASEB J.* 2019; 33 (5): 5942–5956.
41. Canto Cetina T, Polanco-Reyes L, Ballote-Zapata M, et al. Homocisteína y perfil de lípidos en embarazo normal y embarazo complicado con preeclampsia. *Rev. Esp. Med. Quir.* 2014; 19: 423–430.
42. Van Goole JJ, Hirche H, Lacks H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod. Toxicol.* 2018; 80: 73–84.
43. Kozhich V, Sokolová J, Morris A.A.M., et al. Cystathionine β synthase deficiency in the E-HOD registry, Part I: Response to pyridoxine as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. E. Inheritance. *Metab. Dis.* 2020; 44 (3): 677–692.
44. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14 (1): 66.
45. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1421.
46. Liu S., Sun H., Lin H., et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid atherosclerosis: a cross-sectional study of China's middle-aged population. *Nutrition.* 2018; 53: 115–119.
47. Hayer G.R., van der Graaf Y, Oleihook J.K., et al. Homocysteine levels are elevated in patients with metabolic syndrome but are not associated with increased cardiovascular risk, unlike patients without metabolic syndrome. *Heart.* 2007; 93 (2): 216–220.
48. Oron-German M., Rosenthal T., Sela B-A. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. *Metabolism.* 2003; 52 (11): 1491–1495.
49. Fonseca V., Keebler M., Dicker-Brown A., et al. Effect of troglitazone on plasma homocysteine, hepatic and erythrocytic S-adenosylmethionine and S-adenosyl homocysteine and enzymes in homocysteine metabolism in Zucker rats. *Metabolism.* 2002; 51 (6): 783–786.
50. Najib S., Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: the possible role of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), Glycogen Synthase-3 (GSK-3), and p70 S6K Phosphorylation. *J. Mol. Endocrinol.* 2005; 34 (1): 119–126.
51. Guimarães D.A., Cardoso J., Dusse L.M., et al. Effect of oral hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85 (11): 1304–1306.
52. Wu L.L., Wu J. T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 322 (1–2): 21–28.
53. Ames B.N. DNA damage as a result of micronutrient deficiencies is probably the main cause of cancer. *Mutat Res.* 2001; 475 (1–2): 7–20.
54. Dutti S.J., Narayanan S., Brand G.M., et al. Effect of folic acid deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002; 132 (8 Suppl): 2444S–2449S.
55. Lin J, Lee I.M., Song Y, et al. Homocysteine and cysteine in blood plasma and the risk of breast cancer in women. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2397–2405.
56. Gatt A., Makris A., Cladd H., et al. Hyperhomocysteinemia in women with advanced breast cancer. *Int. J. Lab. Hematol.* 2007; 29 (6): 421–425.
57. Golke J. H., Lloyd S.M., Basu S., et al. Methionine-homocysteine pathway in African American prostate cancer. *JNCI Cancer Spectrum.* 2019; 3: pkz019.
58. Wu K., Hellswell K.J., Comstock G.W., et al. A prospective study of folic acid, vitamin B₁₂ and pyridoxal-5'-phosphate (B₆) and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8 (3): 209–217.
59. Agnoli S., Grioni S., Krogh W, et al. Riboflavin and vitamin B-6 in plasma, but not homocysteine, folic acid, or vitamin B₁₂, are inversely related to breast cancer risk in the European prospective cancer and nutrition study-varese cohort. *J. Nutr.* 2016; 146 (6): 1227–1234.

Homocysteine – a Multifactor of Comorbidity

S.A. Derbeneva¹, O.Sh. Oynotkinova^{2,3}, A.V. Starodubova¹, A.V. Pogozheva¹

¹ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

² Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Healthcare of the City of Moscow

³ Russian State Social University

Contact person: Svetlana A. Derbeneva, sderbeneva@yandex.ru

Homocysteine (HC) is an amino acid containing a sulfhydryl group, an intermediate product in the metabolism of the amino acids methionine and cysteine. Elevated HC level, hyperhomocysteinemia (HHC) and homocystinuria are associated with various pathologies not only in adults but also in children. Causes of hcy include genetic mutations and enzyme deficiencies in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, and cystathionine beta-synthase. HHC can be caused by folate deficiency, vitamin B12 deficiency, and to a lesser extent, vitamin B6 deficiency, which affects methionine metabolism. Mechanisms underlying HC neurotoxicity include oxidative stress, DNA damage, protein thiolation, or protein homocysteinylolation, causing apoptosis and excitotoxicity. Recent data also indicate that inflammation occurring in the background of HHC is accompanied by an increase in the level of several cytokines and changes in DNA methylation. All this in total has a damaging effect on the cells of many organs and systems of the human body. This review presents evidence supporting a causal role for HHC in the development of multiple comorbidities.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease, comorbidity, vitamins