

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Давидчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, которые страдают сахарным диабетом, выше, чем в среднем в популяции, а прогноз жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом хуже по сравнению с прогнозом у пациентов без сахарного диабета. Целью обзора явилось углубленное изучение патогенетических и клинических особенностей гипергомоцистеинемии у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. Поиск недостающих звеньев патогенеза ишемической болезни сердца и сахарного диабета остаётся чрезвычайно актуальной задачей. Имеются данные о новом метаболическом факторе риска сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета – гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: гомотеин, гипергомотеинемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляют собой серьёзную медико-социальную проблему в связи с большой распространённостью и продолжающейся тенденцией к росту. Прогноз течения СД, продолжительность жизни пациентов определяются скоростью развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, которые развились на фоне СД. Риск развития ИБС при СД увеличивается в 2-4 раза по сравнению с популяцией без СД. Высокая частота встречаемости ИБС при данной патологии обусловлена тем, что СД, с одной стороны, является одним из важнейших факторов риска атеросклероза, с другой, – часто сочетается с иными факторами риска (артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением), усиливая их неблагоприятное действие. Однако не все случаи возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД можно объяснить гипергликемией, артериальной гипертензией, курением и дислипидемией. Поиск недостающих звеньев патогенеза ИБС и СД остаётся чрезвычайно актуальной задачей. Имеются данные о новом метаболическом факторе риска сердечно-сосудистых осложнений СД – гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [12, 13, 24, 27].

Целью обзора явилось углубленное изучение патогенетических и клинических особенностей ГГЦ у пациентов с СД и ИБС.

Впервые о гомотеине стало известно в 1932 г., когда Л. Бутц и В. дю Виге получили и описали неизвестное ранее вещество, которое являлось продуктом превращения аминокислоты метионина. В 1964 г. стало известно о роли гомотеина в качестве возможного фактора риска ССЗ. S.H. Mudd, T.Gerritsen, H.A. Waismannetal продемонстрировали, что повышенная концентрация гомотеина в крови и, соответственно, в моче, является следствием недостаточности фермента цистатионин-бета-синтетазы. В 1969 г. профессор кафедры патологии Гарвардского университета Kilmer S. McCully, изучая редкое генетическое заболевание, которое проявлялось гомотеинурией, предположил наличие взаимосвязи между повышенным уровнем гомотеина в сыроворотке крови и заболеваниями артерий. Дети, которые страдали генетическим заболеванием, умирали в раннем возрасте от инфаркта миокарда или мозговых инсультов. McCully при аутопсии обнаружил, что сосуды при данной патологии были повреждены и утолщены подобно тем изменениям, которые наблюдаются у пациентов преклонного возраста с ССЗ. В результате проведённых исследований стало известно, что гомотеин или один из продуктов его метаболизма – причина поражения сосудов и повышенной частоты тромбообразования. Полученные результаты

исследований явились основой для создания теории о том, что ГГЦ – фактор риска развития атеросклероза в общей популяции [3, 8, 11, 12].

Гомотеин является серосодержащей аминокислотой, которая образуется в процессе обмена метионина и цистеина. В организме метаболизм метионина происходит путём деметилирования, в результате чего S-аденозилгомотеин превращается в гомотеин. Реакция деметилирования метионина обратима. В печени гомотеин реметилюруется при участии фермента гомотеин-метилтрансферазы. В качестве донора метильной группы в этом случае выступает триметилглицин (бетаин). Возможен также и другой путь реметилювания гомотеина под действием метионинсинтетазы. Для данной реакции необходим витамин В12, который является коферментом метионинсинтетазы. Коферментная форма антианемического витаминного фактора – 5-метилтетрагидрофолиевая кислота – является донором метильной группы для данной реакции. Гомотеин также может катаболизироваться в процессе транссульфурирования путём превращения в цистеин через цистатионин при участии фермента цистатионин-бета-синтетазы, кофермент этой реакции – витамин В6. Продукты дальнейшего преобразования цистеина и метионина экскретируются почками. В плазме крови около 1% гомотеина циркулирует в свободной восстановленной форме, представленной в виде окисленной (гомотестин, гомотеин-цистеин) и восстановленной формы (гомотеин). 70-80% гомотеина связано с альбумином, 20-30% существует в виде дисульфидов. Общий гомотеин плазмы – это комбинация всех возможных форм гомотеина. С мочой в норме выделяется от 3 до 9,5 мкмоль гомотеина в сутки, что составляет лишь 0,3% отфильтрованного гомотеина. Остальная его часть, поступившая в почки, реабсорбируется и метаболизируется в клетках канальцев в основном по пути транссульфурирования с образованием цистатионина [1, 9, 12, 17]. Уровень гомотеина плазмы крови в норме составляет 5-15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень аминокислоты увеличивается на 3-5 мкмоль/л. Преходящие повышения уровня гомотеина обусловлено использованием метилпреднизолона, противосудорожных препаратов, теофиллинов. ГГЦ наблюдается при псориазе, системной красной волчанке, лимфобластном лейкозе, злокачественной опухоли молочной железы, яичников, поджелудочной железы. Причиной нарушения метаболизма гомотеина при вышеперечисленных заболеваниях является наличие большого количества делящихся клеток в организме, которые расходуют значительное количество метильных групп. К числу

заболеваний, сопровождающихся ГГЦ вследствие снижения всасывания витаминов В6, В12, фолиевой кислоты, относятся язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит, гастрит, язвенная болезнь. ГГЦ также может быть обусловлена генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена гомоцистеина [1, 34, 10].

В настоящее время повышению уровня гомоцистеина уделяется особое внимание в связи с возможностью развития атеротромботических, церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов. Актуальным является изучение влияния ГГЦ на развитие ИБС у пациентов с СД 2 типа. В связи с этим проведено свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований, которые подтвердили, что ГГЦ является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза и тромбоза артерий. Результаты исследований послужили основанием для создания гомоцистеиновой теории патогенеза развития атеросклероза [17, 22, 24].

В клинических исследованиях отмечено, что у пациентов с СД 2 типа часто наблюдается увеличение концентрации гомоцистеина в крови, что способствует более раннему развитию ССЗ у этих пациентов. Гомоцистеинемия за счёт окислительного стресса способствует развитию инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток, значительно ускоряя переход инсулинорезистентности в СД 2 типа. Fonseca V. et al. в своём исследовании показали, что введение инсулина крысам приводит к снижению фермента цистатионин-β-синтазы и увеличению активности метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР), что ведёт к повышению концентрации гомоцистеина. Следовательно, не только хроническая гиперинсулинемия, но и острая гиперинсулинемия, возникающая в результате инъекций инсулина, может приводить к повышению гомоцистеина [6, 18, 38]. Фермент МТГФР относится к группе флавопротеинов и состоит из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой 70 кДа. Ген МТГФР локализован на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.2) и состоит из 11 экзонов. Существует ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжёлую недостаточность фермента. Практическое значение имеют два полиморфизма – С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7. С677Т полиморфизм гена МТГФР является одним из наиболее частых генетических маркёров развития ГГЦ. Выявлена значительная ассоциация данного полиморфизма с СД, ССЗ, артериальной гипертензией. У пациентов с ТТ-генотипом уровень гомоцистеина в крови на 25% выше, чем у лиц с СС-генотипом. Носители ТТ-генотипа имеют высокий риск развития СД 2 типа. Весьма перспективным путём является превращение гомоцистеина в аминокислоту цистеин, которая принимает участие в синтезе инсулина и рецепторного аппарата клетки. Этот аспект для изучения гомоцистеина у пациентов с СД 2 типа важен как в понимании особенностей биохимических реакций, так и в открытии подходов к новым способам лечения [6, 41, 44]. Негативными эффектами гомоцистеина являются прямое повреждающее действие на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способность стимулировать тромбообразование, активируя систему свёртывания крови и агрегацию тромбоцитов, повышение митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [8, 10, 11]. Гомоцистеин воздействует на стенку сосудов путём вовлечения оксидантного механизма. Аминокис-

лота в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий. Под влиянием гомоцистеина липопротеины низкой плотности окисляются с образованием мелких плотных частиц, склонных к агрегации. Эти микрочастицы поглощаются макрофагами с образованием «пенистых клеток», которые с током крови попадают в разные ткани организма, в том числе и в тубулоинтерстициальную ткань почек. Пенистые клетки являются новым дополнительным источником реактивных радикалов кислорода, что приводит к ещё большему повреждению эндотелия сосудистой стенки [5, 7, 11]. Как известно, эндотелий представляет собой не просто механический барьер между сосудистой стенкой и циркулирующей кровью, но и ткань, которая продуцирует вазоактивные вещества, медиаторы и их ингибиторы. Эндотелий играет ведущую роль в контроле сосудистого тонуса с помощью биологически активных веществ. Одним из таких веществ является оксид азота, продукция которого осуществляется эндотелием непрерывно. Для оксида азота характерно несколько защитных свойств, которые включают вазодилатацию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение агрегации тромбоцитов и других клеток крови. В нормальных условиях оксид азота обладает способностью вступать в реакцию с гомоцистеином и таким образом «нейтрализует» его. Результатом такого взаимодействия является образование S-нитрогоммоцистеина – дополнительного мощного сосудорасширяющего средства и ингибитора агрегации тромбоцитов. Однако эти защитные свойства оксида азота не могут реализоваться в условиях ГГЦ, поскольку в повышенных концентрациях гомоцистеин оказывает неблагоприятное влияние на его активность и синтез [2, 3, 17, 23]. Известно, что гомоцистеин снижает продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1). ЭТ-1 – белок, состоящий из 21 аминокислоты, синтезируемый сосудистым эндотелием. ЭТ-1, связываясь со специфическими трансмембранными рецепторами гладкомышечных клеток, стимулирует их пролиферацию, а также оказывает мощное вазоконстрикторное действие. Эти основные свойства ЭТ-1 определяют его роль в развитии патологии сосудов. Однако ЭТ-1 способен вызывать и депрессорную реакцию, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами, но уже эндотелиальных клеток [10, 29]. Многочисленные исследования показали, что ГГЦ приводит к значительному повышению плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Данные изменения объясняются способностью гомоцистеина стимулировать синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, причем накопление коллагена в клеточном слое происходит параллельно с нарастанием концентрации аминокислоты. В результате накопления коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки происходит ее деформация, утолщение и повышение ригидности [17, 41, 43]. В литературе имеются сведения о том, что гомоцистеин нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеина(а) с фибрином, что ведёт к угнетению фибринолиза. ГГЦ ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С. ГГЦ вызывает изменения антитромботических свойств эндотелия, что приводит к увеличению активности факторов свёртывания – V, X и XII [1, 4, 25, 29]. Из других эффектов гомоцистеина

имеет значение его способность активировать нуклеарный фактор-к β (NF-к β), регулирующий транскрипцию многочисленных генов во многих тканях. ГГЦ оказывает повреждающее действие на структуру и функцию митохондрий, отрицательно влияет на экспрессию митохондриальных генов [13, 14, 16].

Заключение

Достаточно важным является выявление причин развития ГГЦ у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Литература

1. Баранова, Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия. - 2004. - № 10. - С. 85-87.
2. Баркаган, З. С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З. С. Баркаган // Консилиум. - 2000. - № 6. - С. 61-65.
3. Баркаган, З. С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко, Е. Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2002. - № 1. - С. 65-71.
4. Бондарь, И. А. Связь полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с развитием инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. А. Бондарь, Е. Н. Воронина, А. Р. Алина // Проблемы эндокринологии. - 2007. - № 4. - С. 3 - 7.
5. Верткин, А. Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский // Фарматека. - 2007. - № 15. - С. 10 - 14.
6. Гипергомоцистеинемия в клинической практике / редкол.: В. С. Ефимов [и др.]. - Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 79 с.
7. Ефимов, В. С. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза / В. С. Ефимов, А. К. Цакалов // Лаб. мед. - 1999. - № 2. - С. 44-48.
8. Жлоба, А. А. Изучение свойств и выявление экспрессии рецептора активированного альфа-2-макроглобулина человека / А. А. Жлоба, С. Ю. Иванова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - № 4. - С. 7-6.
9. Жлоба, А. А. Выявление и лечение гипергомоцистеинемии: пособие для врачей / А. А. Жлоба, В. В. Никитина. - Москва: Изд. «Дружба народов», 2004. - С. 3-19.
10. Калашникова, Е. А. Частоты мутации в генах V фактора (FVLeiden), протромбина (G20210A) и 5,10 - метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокарцева, Т. Ф. Коваленко, О. В. Сироткина // Мед. генетика. - 2006. - Т. 5, № 7. - С. 27 - 29.
11. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий, В. М. Пырочкин [и др.]; под ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. - Гродно: ГрГМУ, 2011. - 292 с.
12. Комаров, Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. - Элиста: Изд. «Джангар», 1998. - 249 с.
13. Костюченко, Г. И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста / Г. И. Костюченко // Клиническая геронтология. - 2003. - Т. 9, № 5. - С. 9-12.
14. Костюченко, Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция / Г. И. Костюченко // Клиническая геронтология. - 2007. - Т. 13, № 4. - С. 32-40.
15. Кравчун, Н. А. Гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа / Н. А. Кравчун // Здоровье Украины. - 2012. - № 4. - С. 52 - 53.
16. Кравченко, Н. А. Регуляция экспрессии эндотели-

Большое значение в настоящее время уделено исследованиям генетических маркеров ГГЦ, СД 2 типа, ССЗ. Известно, что при СД ГГЦ может усугублять эндотелиальную дисфункцию, ускорять развитие атеросклеротических процессов, вызывать оксидативный стресс, повышать агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. Поиск новых звеньев патогенеза ИБС и СД остаётся чрезвычайно актуальной задачей.

Literatura

1. Baranova, E. I. Klinicheskoe znachenie gomocisteinemii / E. I. Baranova, O. O. Bolshakova // Arterialnaya gipertenziya. - 2004. - № 10. - С. 85-87.
2. Barkagan, Z. S. Uchenie o trombofiliiyax na sovremennom etape / Z. S. Barkagan // Konsilium. - 2000. - № 6. - С. 61-65.
3. Barkagan, Z. S. Gipergomocisteinemiya kak samostoyatelnyj faktor riska porazheniya i trombirovaniya krovenosnyx sosudov / Z. S. Barkagan, G. I. Kostyuchenko, E. F. Kotovshhikova // Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiya. - 2002. - № 1. - С. 65-71.
4. Bondar, I. A. Svyaz polimorfizma gena metilentetragidrofolatreduktazy s razvitiem infarkta miokarda u bolnyx saxarnym diabetom 2-go tipa / I. A. Bondar, E. N. Voronina, A. R. Alina // Problemy endokrinologii. - 2007. - № 4. - С. 3 - 7.
5. Vertkin, A. L. Problema gipergomocisteinemii u kardiologicheskix bolnyx / A. L. Vertkin, A. V. Topolyanskij // Farmateka. - 2007. - № 15. - С. 10 - 14.
6. Gipergomocisteinemiya v klinicheskoy praktike / redkol.: V. S. Efimov [i dr.]. - Moskva: GEOTAR - Media, 2013. - 79 s.
7. Efimov, V. S. Gomocisteinemiya v patogeneze trombovaskulyarnoj bolezni i ateroskleroza / V. S. Efimov, A. K. Cakalov // Lab. med. - 1999. - № 2. - С. 44-48.
8. Zhloba, A. A. Izuchenie svojstv i vyyavlenie ekspressii receptora aktivirovannogo alfa-2-makroglobulina cheloveka / A. A. Zhloba, S. Yu. Ivanova // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. - 2002. - № 4. - С. 7-6.
9. Zhloba, A. A. Vyyavlenie i lechenie gipergomocisteinemii: posobie dlya vrachej / A. A. Zhloba, V. V. Nikitina. - Moskva: Izd. «Druzhba narodov», 2004. - С. 3-19.
10. Kalashnikova, E. A. Chastoty mutacii v genax V faktora (FVLeiden), protrombina (G20210A) i 5,10 - metilentetragidrofolatreduktazy (C677T) u russkix / E. A. Kalashnikova, S. N. Kokarceva, T. F. Kovalenko, O. V. Sirotkina // Med. genetika. - 2006. - Т. 5, № 7. - С. 27 - 29.
11. Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii: monografiya / V. A. Snezhickij, V. M. Pyrochkin [i dr.]; pod red. V. A. Snezhickogo, V. M. Pyrochkina. - Grodno: GrGMU, 2011. - 292 s.
12. Komarov, F. I. Bioximicheskie issledovaniya v klinike / F. I. Komarov, B. F. Korovkin, V. V. Menshikov. - Elista: Izd. «Dzhangar», 1998. - 249 s.
13. Kostyuchenko, G. I. Gipergomocisteinemiya i koronar'naya bolez'n serdca kak problema pozhilogo vozrasta / G. I. Kostyuchenko // Klinicheskaya gerontologiya. - 2003. - Т. 9, № 5. - С. 9-12.
14. Kostyuchenko, G. I. Gipergomocisteinemiya: klinicheskoe znachenie, vozrastnye osobennosti, diagnostika i korrekciya / G. I. Kostyuchenko // Klinicheskaya gerontologiya. - 2007. - Т. 13, № 4. - С. 32-40.
15. Kravchun, N. A. Gipergomocisteinemiya, serdechno-sosudistye zabolovaniya i saxarnyj diabet 2 tipa / N. A. Kravchun // Zdorove Ukrainy. - 2012. - № 4. - С. 52 - 53.
16. Kravchenko, N. A. Regulyaciya ekspressii endotelialnoj NO-sintazy i disfunkciya sosudistogo endoteliya pri serdechno-sosudistoj patologii / N. A. Kravchenko,

альной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Цитология и генетика. - 2008. - № 4. - С. 69 - 79.

17. Лысенко, М. Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС / М. Э. Лысенко // Украинский терапевтический журнал. - 2004. - № 1. - С. 69-73.

18. Молдокеева, Ч. Б. Роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности / Ч. Б. Молдокеева // Вестник КРСУ. - 2011. - Т. 11, № 7. - С. 96 - 99.

19. Мухин, Н. А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Клиническая медицина. - 2001. - № 6. - С. 7-13.

20. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2007. - № 1. - С. 4-7.

21. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А. В. Наумов. - Минск: Профессиональные издания, 2013. - 311 с.

22. Парамонов, А. Д. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А. Д. Парамонов [и др.] // Тер. Архив. - 2004. - Т. 76, № 6. - С. 67 - 70.

23. Патрушев, Л. И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза / Л. И. Патрушев // Биохимия. - 2002. - Т. 67, № 1. - С. 40-55.

24. Плоцкий, А. Р. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода / А. Р. Плоцкий // Здоровоохранение. - 2007. - № 11. - С. 76-79.

25. Плоцкий, А. Р. Роль гомоцистеина в генезе врожденных пороков развития плода / А. Р. Плоцкий // Репродуктивное здоровье в Беларуси. - 2009. - № 5. - С. 58-65.

26. Рудницкая, Т. А. Гипергомоцистеинемия у больных сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Рудницкая, М. А. Колпаков // Вестник НГУ. - 2008. - Т. 6, № 3. - С. 35 - 41.

27. Сидоренко, Г. И. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Г. И. Сидоренко, А. Г. Мойсеенок, М. Г. Колядко // Кардиология. - 2001. - № 1. - С. 6-11.

28. Собакар, М. С. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы / М. С. Собакар, Е. В. Ших // Биомедицина. - 2010. - Т. 1, № 3. - С. 10-21.

29. Титов, В. Н. Липопротеиды высокой плотности: структура, функция и диагностическое значение / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - № 2. - С. 25-32.

30. Титов, В. Н. Рецепторный эндотелиоцитополиеновых кислот: чувствительность и резистентность к атеросклерозу / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 1. - С. 3-8.

31. Хубутия, М. Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата / М. Ш. Хубутия, О. П. Шевченко. - М.: Рефарм, 2004. - 272 с.

32. Чаава, М. М. Связь показателей гомоцистеина с течением постинфарктного периода у пациентов различного возраста / М. М. Чаава, Т. Ш. Букия, Н. А. Гогохия // Клини. лабор. диагностика. - 2006. - № 2. - С. 21-22.

33. Черникова, И. В. Сосудодвигательная функция эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови / И. В. Черникова, В. П. Куликов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2006. - № 3. - С. 52-57.

34. Шевченко, О. П. Метаболические факторы риска сосудистых осложнений / О. П. Шевченко // Лаборатория.

N. V. Yarmysh // Citologiya i genetika. - 2008. - № 4. - С. 69 - 79.

17. Lysenko, M. E. Korrekciya gipergomocisteinemii u bolnyx IBS / M. E. Lysenko // Ukrainskij terapevticheskij zhurnal. - 2004. - № 1. - С. 69-73.

18. Moldokeeva, Ch.B. Rol gomocisteina v razvittii serdechno-sosudistyx zabolevanij i insulinorezistentnosti / Ch. B. Moldokeeva // Vestnik KRSU. - 2011. - Т. 11, № 7. - С. 96 - 99.

19. Muxin, N. A. Gipergomocisteinemiya kak faktor riska razvitiya zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy / N. A. Muxin, S. V. Moiseev, V. V. Fomin // Klinicheskaya medicina. - 2001. - № 6. - С. 7-13.

20. Naumov, A.V. Rol narushenij processov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevanij cheloveka / A. V. Naumov // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. - 2007. - № 1. - С. 4-7.

21. Naumov, A. V. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy: monografiya / A. V. Naumov. - Minsk: Professionalnye izdaniya, 2013. - 311 s.

22. Paramonov, A. D. Gipergomocisteinemiya i belki ostroj fazy pri razlichnyx formax ishemicheskoy bolezni serdca / A. D. Paramonov [i dr.] // Ter. Arxiv. - 2004. - Т. 76, № 6. - С. 67 - 70.

23. Patrushev, L.I. Geneticheskie mexanizmy nasledstvennyx narushenij gemostaza / L. I. Patrushev // Bioximiya. - 2002. - Т. 67, № 1. - С. 40-55.

24. Plockij, A. R. Soderzhanie gomocisteina u beremennyx i diagnostika porokov razvitiya ploda / A. R. Plockij // Zdravooxranenie. - 2007. - № 11. - С. 76-79.

25. Plockij, A. R. Rol gomocisteina v geneze vrozhdyonnyx porokov razvitiya ploda / A. R. Plockij // Reproduktyvnoe zdorove v Belarusi. - 2009. - № 5. - С. 58-65.

26. Rudnickaya, T. A. Gipergomocisteinemiya u bolnyx saxarnym diabetom 2 tipa / T. A. Rudnickaya, M. A. Kolpakov // Vestnik NGU. - 2008. - Т. 6, № 3. - С. 35 - 41.

27. Sidorenko, G. I. Gomocistein – vazhnyj faktor riska serdechno-sosudistyx zabolevanij / G. I. Sidorenko, A. G. Mojsenok, M. G. Kolyadko // Kardiologiya. - 2001. - № 1. - С. 6-11.

28. Sobakar, M. S. Antioksidantnaya terapiya i metabolicheskie podhody k lecheniyu zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy / M. S. Sobakar, E. V. Shix // Biomedicina. - 2010. - Т. 1, № 3. - С. 10-21.

29. Titov, V. N. Lipoproteidy vysokoj plotnosti: struktura, funkciya i diagnosticheskoe znachenie / V. N. Titov // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. - 2000. - № 2. - С. 25-32.

30. Titov, V. N. Receptornyj endocitozpolienovyx kislot: chuvstvitelnost i rezistentnost k ateroskleroze / V. N. Titov // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. - 1999. - № 1. - С. 3-8.

31. Xubutiya, M. Sh. Gomocistein pri koronarnoj bolezni serdca i serdechnogo transplantanta / M. Sh. Xubutiya, O. P. Shevchenko. - М.: Refarm, 2004. - 272 s.

32. Chaava, M. M. Svyaz pokazatelej gomocisteina s techeniem postinfarktogo perioda u pacientov razlichnogo vozrasta / M. M. Chaava, T. Sh. Bukiya, N. A. Gogoxiya // Klin. labor. diagnostika. - 2006. - № 2. - С. 21-22.

33. Chernikova, I.V. Sosudodvigatel'naya funkciya endoteliya u pacientov s ishemicheskoy boleznyu serdca s razlichnoj koncentraciej gomocisteina v krvi / I. V. Chernikova, V. P. Kulikov // Ultrazvukovaya i funkcional'naya diagnostika. - 2006. - № 3. - С. 52-57.

34. Shevchenko, O. P. Metabolicheskie faktory riska sosudistyx oslozhnenij / O. P. Shevchenko // Laboratoriya. - 2002. -Т. 1. - С. 3 - 7.

35. Shmeleva, V. M. Gipergomocisteinemiya i tromboz / V. M. Shmeleva // Tromboz, gemostaz i reologiya. - 2000. - № 4. - С. 26-29.

- 2002. - Т. 1. - С. 3 - 7.

35. Шмелева, В. М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В. М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - № 4. - С. 26-29.

36. Dayal, S. ADMA and hyperhomocysteinemia / S. Dayal, S. R. Lentz // VascMed. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 27 - 33.

37. Ellis, J. M. Prevention of myocardial infarction by vitamin B6 / J. M. Ellis, K. S. McCully // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. - 1995. - Vol. 89, № 2. - P. 208 - 220.

38. Fonseca, V. Effects of a high - fat - sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat / V. Fonseca, A. Dicker - Brown, S. Ranganathan[et al.] // Metabolism. - 2000. - Vol. 49. - P. 736 - 741.

39. Fowler, B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // J. Inter Metab. - 1997. - Vol. 20, № 2. - P. 270-285.

40. Friedman, H. S. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation / H. S. Friedman // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol. 134. - P. 253 - 254.

41. Mager, A. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia / A. Mager, A. Battler, Y. Birnbaum [et al.] // Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 89, № 8. - P. 919 - 923.

42. Miner, S. S. Homocysteine and vascular disease / S. S. Miner, D. C. Cole, D. J. Stewart // Cardiology Rounds. - 1996. - Vol. 1. - P. 1 - 7.

43. Selhub, J. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid - artery stenosis / J. Selhub, P. F. Jacques, A. G. Bostom[et al.] // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 86 - 91.

44. Shashi, V. Maternal homozygosity for the common MTHFR mutation as a potential risk factor for offspring with limb defects / V. Shashi // Am J. Med Genet. - 2001. - Vol. 15, № 1. - P. 25-29.

45. Schep, G. N. Methotrexate therapy / G. N. Schep // Can. J. Gastroenterol. - 1998. - Vol. 12, № 1. - P. 26 - 27.

46. Tooke, J. E. Adverse endothelial function and insulin resistance syndrome / J. E. Tooke, M. M. Hannemann // J. Intern. Med. - 2000. - Vol. 27, № 4. - P. 425 - 431.

47. Ubbink, J. B. 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.

48. Ueland, P. M. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy / P. M. Ueland, H. Refsum // J. Lab. Clin. Med. - 1989. - Vol. 114. - P. 473-501.

49. Welch, G. N. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease / G. N. Welch // Hosp Pract (Minneapolis). - 1997. - Vol. 32, № 6. - P. 81-82.

36. Dayal, S. ADMA and hyperhomocysteinemia / S. Dayal, S. R. Lentz // VascMed. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 27 - 33.

37. Ellis, J. M. Prevention of myocardial infarction by vitamin B6 / J. M. Ellis, K. S. McCully // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. - 1995. - Vol. 89, № 2. - P. 208 - 220.

38. Fonseca, V. Effects of a high - fat - sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat / V. Fonseca, A. Dicker - Brown, S. Ranganathan[et al.] // Metabolism. - 2000. - Vol. 49. - P. 736 - 741.

39. Fowler, B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // J. Inter Metab. - 1997. - Vol. 20, № 2. - P. 270-285.

40. Friedman, H. S. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation / H. S. Friedman // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol. 134. - P. 253 - 254.

41. Mager, A. Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia / A. Mager, A. Battler, Y. Birnbaum [et al.] // Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 89, № 8. - P. 919 - 923.

42. Miner, S. S. Homocysteine and vascular disease / S. S. Miner, D. C. Cole, D. J. Stewart // Cardiology Rounds. - 1996. - Vol. 1. - P. 1 - 7.

43. Selhub, J. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid - artery stenosis / J. Selhub, P. F. Jacques, A. G. Bostom[et al.] // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 86 - 91.

44. Shashi, V. Maternal homozygosity for the common MTHFR mutation as a potential risk factor for offspring with limb defects / V. Shashi // Am J. Med Genet. - 2001. - Vol. 15, № 1. - P. 25-29.

45. Schep, G. N. Methotrexate therapy / G. N. Schep // Can. J. Gastroenterol. - 1998. - Vol. 12, № 1. - P. 26 - 27.

46. Tooke, J. E. Adverse endothelial function and insulin resistance syndrome / J. E. Tooke, M. M. Hannemann // J. Intern. Med. - 2000. - Vol. 27, № 4. - P. 425 - 431.

47. Ubbink, J. B. 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.

48. Ueland, P. M. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy / P. M. Ueland, H. Refsum // J. Lab. Clin. Med. - 1989. - Vol. 114. - P. 473-501.

49. Welch, G. N. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease / G. N. Welch // Hosp Pract (Minneapolis). - 1997. - Vol. 32, № 6. - P. 81-82.

RELATIONSHIP OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Davydchik E. V., Snezhitskiy V. A., Nikonova L. V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The incidence of cardiovascular diseases in patients who suffer from diabetes mellitus is higher than in average population, and the prognosis of life in patients with coronary heart disease in combination with diabetes mellitus is worse than the prognosis in patients without diabetes mellitus. The objective of this review was to study the pathogenetic and clinical features of hyperhomocysteinemia in patients with diabetes and coronary heart disease. Thus, during the study of scientific articles we identified the negative impact of hyperhomocysteinemia on coronary heart disease and diabetes mellitus. The search of missing links of the pathogenesis of coronary heart disease and diabetes is an urgent task. There is some evidence of a new metabolic risk factor of cardiovascular complications of diabetes mellitus – hyperhomocysteinemia.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, coronary heart disease.