

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ч.Б. Молдокеева

Рассматривается клиническое значение гомоцистеина в крови, причины, ведущие к нарушению его метаболизма. Анализируются влияние МТГФР на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: гомоцистеин; инсулинорезистентность; С677Т полиморфизм метилентетрагидрофолат редуктазы; сахарный диабет.

Метаболизм гомоцистеина и факторы, влияющие на его содержание в сыворотке крови

В последние годы в литературе активно обсуждается роль нового метаболического фактора риска сосудистых осложнений – гомоцистеина (ГЦ). ГЦ представляет собой производное незаменимой аминокислоты метионина, получаемого с пищей в составе белка.

В норме уровень ГЦ в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемию (ГГЦ) диагностируют в том случае, если уровень ГЦ в крови превышает 15 мкмоль/л.

Концентрация ГЦ в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной ГГЦ, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [1].

Причины, ведущие к нарушению метаболизма ГЦ и развитию ГГЦ, очень разнообразны. На метаболизм ГЦ могут оказывать влияние дефицит витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и В₆), некоторые заболевания, а также ряд токсинов и лекарственных препаратов (противосудорожные, метотрексат, метилпреднизолон, теофиллин, эстрогенсодержащие контрацептивы, диуретики) [2].

Механизм неблагоприятного влияния ГЦ на сосудистую стенку

ГЦ оказывает непосредственное воздействие на стенку сосудов, а также вовлекает оксидантные механизмы. В крови ГЦ легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий. Кроме того, под влиянием ГЦ липопротеиды низкой плотности (ЛПНП-ХС) окисляются с образованием мелких плотных, крайне атерогенных частиц. Эти микрочастицы поглощаются макрофагами с образованием пенных клеток, являющихся новым, дополнительным источником образования реактивных радикалов кислорода, что приводит к еще большему повреждению эндотелия сосудистой стенки, способствуя отложению в ней холестерина и липидов, пропитыванию белками, нарушению проницаемости, тромбогенезу. Пенные клетки являются также источником ряда и таких эффекторных молекул, как супероксидный анион кислорода и металлопротеиназы матрикса, имеющих значение в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений [3].

Вызываемое ГЦ освобождение радикалов кислорода, собственное окисление и перекисное окисление липидов приводят к уменьшению активности эндотелиальной синтазы оксида азота. Оксид азота непрерывно продуцируется эндотелием и обладает несколькими защитными свойствами, включая вазодилатацию, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение агрегации тромбоцитов и других клеток крови. Кроме того, в нормальных условиях оксид азота обладает способностью вступать в реакцию с ГЦ и таким образом “нейтрализует” его. Результатом такого взаимодействия является образование S-нитрогомоцистеина – дополнительного мощного сосудорасширяющего средства и ингибитора агрегации тромбоцитов. Однако эти защитные свойства оксида азота не могут реализоваться в условиях ГГЦ, поскольку в повышенных концентрациях ГЦ оказывает неблагоприятное влияние на его активность и синтез. Таким образом, в условиях ГГЦ происходит снижение синтеза важнейшего фактора вазодилатации и защиты эндотелия.

Многими исследователями показано, что одним из эффектов ГГЦ является значительное повышение плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Подобный эффект объясняется способностью этой аминокислоты стимулировать син-

тез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, причем накопление коллагена в клеточном слое происходит параллельно с нарастанием концентрации ГЦ. Последующие исследования продемонстрировали, что именно свободная тиоловая группа ГЦ играет главную роль в этом процессе. Таким образом, в результате накопления коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки происходят ее деформация, утолщение и повышение ригидности.

В клинических исследованиях было отмечено, что у пациентов с СД 2 типа очень часто наблюдается увеличение концентрации ГЦ в крови, что способствует более раннему развитию ССЗ у этих больных. Таким образом имеются предположения, что существует взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и ГГЦ.

Существует мнение, что гомоцистеинемия за счет окислительного стресса способствует развитию ИР и дисфункции β -клеток, значительно ускоряя переход ИР в СД 2 типа [4].

Fonseca V. et al. [5] в своем исследовании показали, что введение инсулина крысам, приводит к снижению фермента цистатионин- β -синтазы и увеличению активности МТГФР, что ведет к повышению концентрации ГЦ. Из этого можно сделать вывод, что не только хроническая ГИ, но и острая ГИ, возникающая в результате инъекций инсулина, может приводить к повышению ГЦ.

С677Т полиморфизм гена МТГФР и его взаимосвязь с ССЗ и ИР

Фермент МТГФР играет важную роль в метаболизме ГЦ, являясь катализатором превращения 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, активную форму фолиевой кислоты. В реакции реметилирования ГЦ в метионин 5-метилтетрагидрофолат является также донором углеродных связей. Фермент МТГФР относится к группе флавопротеинов и состоит из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой около 70 кДа. Фермент 5-МТГФР участвует в реметилировании ГЦ и состоит из четырех цепей, связанных между собой нековалентной связью. Для закрепления участков тетрамера между собой необходим витамин В₁₂. В случае его дефицита фермент распадается на два димера. В каждом димере имеются каталитическая и регулирующая области. Ген МТГФР локализован на коротком плече 1-й хромосомы (1p 36.2) и состоит из 11 экзонов [6]. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Существует ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих

тяжелую недостаточность фермента, но большинство из этих вариантов редки. Практическое значение имеют два полиморфизма: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7.

Мутация С677Т, связанная с замещением цитидина (С) на тимидин (Т) в данной области (С677Т), приводит к замене валина на аланин во время синтеза фермента и формированию термолabileльных форм 5-метилтетрагидрофолата, который является донором метильных групп во время реметилирования ГЦ в метионин. Снижение активности этого фермента до 45%, влечет за собой нарастание концентрации ГЦ в плазме. У лиц, имеющих гомозиготную мутацию гена 5-МТГФР на участке 677 (ТТ-генотип), происходит значительное увеличение концентрации ГЦ (до 25%) по сравнению с носителями других генотипов.

Гомозиготная С677Т мутация гена МТГФР встречается у 4–14% населения. У пациентов с ТТ-генотипом уровень ГЦ в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с СС-генотипом. Получены данные о том, что уровень ГЦ выше у лиц с ТТ-генотипом по сравнению с СС-генотипом, а также об этнических различиях уровня ГЦ. Также доказано, что у лиц, имеющих ТТ-генотип гена МТГФР, отмечаются не только высокий уровень ГЦ, но и повышение активности ренина плазмы. Повышения концентрации ГЦ у носителей СС- и СТ-генотипов не наблюдалось.

Мутантный аллель 677Т распределен в популяциях с высокой гетерогенностью. Его частота среди европейцев варьирует от 0,19 (у жителей Великобритании) до 0,55 (у испанцев). В азиатских популяциях мутантный аллель распределяется с частотой от 0,02 (у индонезийцев) до 0,38 (у китайцев); на африканском континенте – от полного отсутствия у представителей племени денди до 0,09 у народности берба. В Америке аллель встречается с частотой от 0,11 (у афроамериканцев Южной Каролины) до 0,45 (у индейцев Бразилии). В России у жителей московского региона частота встречаемости аллеля 677Т составляет 0,29, у жителей Сибири – 0,32 [7].

С677Т полиморфизм гена МТГФР является одним из наиболее частых генетических маркеров развития ГЦ.

Много исследований посвящено изучению взаимосвязи полиморфизма С667Т гена МТГФР с риском возникновения ССЗ. МТГФР является ключевым ферментом в метаболизме ГЦ и играет большую роль в развитии ССЗ и АГ. Выявлена значительная ассоциация данного полиморфизма с курением, АГ, СД, наследственностью

по ССЗ в исследовании Dhar S. и соавт. [8], а также ассоциация Т-аллеля с ССЗ. Некоторые исследования выявили взаимосвязь между полиморфизмом С677Т гена МТГФР и повышенным риском развития КБС. Была выявлена взаимосвязь С677Т и ИМ, такие же данные были получены в других исследованиях [9].

Продемонстрирована зависимость значения этой мутации от этнических факторов. Так, в исследованиях, выполненных в Японии, отмечена высокая частота встречаемости данной мутации у больных КБС, причем обнаружена корреляция между генотипом гена МТГФР и количеством пораженных сосудов.

Мета-анализ показал, что носители 677ТТ генотипа имеют 16%-ный риск развития ССЗ, в отличие от носителей СС генотипа [10]. Лица с 677Т полиморфизмом гена МТГФР типа ТТ имеют более высокий риск развития КБС, в сравнении с лицами с СС-генотипом.

В своей работе A. Mager и соавт. [11] продемонстрировали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем ГЦ в плазме крови натощак у лиц с КБС, носителей ТТ-генотипа. Кроме того, было продемонстрировано, что сочетание ТТ-генотипа с высокой ГЦ оказывает более существенное влияние на патогенез заболевания, чем каждый из этих факторов по отдельности.

Некоторые авторы связывают риск развития ГЦ и КБС у носителей С677Т полиморфизма гена МТГФР с низким уровнем фолатов крови. Есть предположение, что при более высоком потреблении фолиевой кислоты, неблагоприятное влияние данного полиморфизма на уровень ГЦ в крови и на риск развития КБС нивелируется.

В иранской популяции у пациентов с СД 2 типа и ожирением выявило взаимосвязь между полиморфизмом МТГФР и ГЦ. Носители ТТ-генотипа имеют высокий риск развития СД 2 типа. Была выявлена ассоциация СД и АГ с носительством СТ- и ТТ- генотипов [8]. Положительная корреляция данного полиморфизма с развитием диабетических осложнений, включающих ретинопатию, нефропатию была отмечена и другими исследователями [12]. Гомозиготный полиморфный генотип и полиморфный аллель у больных с СД 2 типа с диабетической нефропатией встречались чаще, чем у лиц с СД без нефропатии.

В исследовании выявлена ассоциация между полиморфизмом С677Т гена МТГФР с ГЦ, уровнем фолатов и витамином В₁₂ у лиц с ожирением [13]. У них же наблюдалось повышение

концентрации ГЦ и СС-генотипа. Было сделано предположение, что полиморфизм гена МТГФР может быть генетическим фактором ожирения [14].

Работ по изучению С677Т полиморфизма гена МТГФР относительно немного. Результаты исследований, изучающих взаимосвязь полиморфизма с ГЦ, ССЗ, КБС, противоречивы. Нет достаточного количества исследований взаимосвязи данного полиморфизма и с ИР, СД 2 типа. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы. В кыргызской популяции подобных исследований не проводилось вообще.

Литература

1. Шевченко О.П. Метаболические факторы риска сосудистых осложнений // Лаборатория. 2002. Т. 1. С. 3–7.
2. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalzo // *New Engl J. Med.* 1998. Vol. 338, № 15. P. 1042–50.
3. Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress / D.W. Jacobsen // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2000. Vol. 20. P. 1182.
4. Effect of Homocysteine-Lowering Treatment With Folic Acid and B Vitamins on Risk of Type 2 Diabetes in Women / Y. Song, N.R. Cook, C.M. Albert, M. Van Denburgh, J.E. Manson // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. P. 1921–1928.
5. 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.
6. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study / Quere I. et al. // *Lancet.* 2002. Vol. 359. P. 747–752.
7. Калашикова Е.А. Частоты мутации в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10 метилтетрагидрофолатредуктазы (С677Т) у русских / Кокарцева С.Н., Коваленко Т.Ф., Сироткина О.В. и др. // *Мед. генетика.* 2006. Т. 5. № 7. С. 27–29.
8. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene as the genetic predispositions of coronary artery diseases in eastern India / S. Dhar, S. Chatterjee, S. Ray, A. Dutta, B. Sengupta, S. Chakrabarti // *JCDR.* 2010. Vol. 1. № 3. P. 152–157.
9. Methylenetetrahydrofolate Reductase and Nitric Oxide Synthase Polymorphism in Patients with Atherosclerosis and Diabetes / G. V. Szabó, A. Kunstár, G. Acsády // *Pathol. Oncol. Res.* 2009. Vol. 15, № 4. P. 631–637.
10. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD / K. Nakai, C. Itoh, K. Nakai, W. Habano, D. Gurwitz // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001. Vol. 1. P. 353–361.
11. 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. 919–23.
12. The relationship between C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis / E. Zintzaras, D.Z. Chatzoulis, C.H. Karabatsas, I. Stefanidis // *J Hum Genet.* 2005. Vol. 50. № 6. P. 267–275.
13. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) in relation to homocysteine concentration in overweight and obese Thais / K. Thawnashom, R. Tungtrongchitr, S. Petmitr, P. Pongpaew, B. Phonrat, A. Tungtrongchitr, F.P. Schelp // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005. Vol. 36. P. 459–466.
14. Are genetic variants of the methyl group metabolism enzymes risk factors predisposing to obesity? / I. Terruzzi, P. Senesi, I. Fermo, G. Lattuada, L. Luzi // *J Endocrinol Invest.* 2007. Vol. 30. P. 747–753.