

© Е.А.Конюх, А.В.Наумов, Н.С.Парамонова, 2011
УДК 616.61-036.12-02:577.117

Е.А. Конюх¹, А.В. Наумов², Н.С. Парамонова¹

ГОМОЦИСТЕИН: РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

E.A. Konyuch, A.V. Naumov, N.S. Paramonova

HOMOCYSTEINE: ROLE IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC RENAL DISEASE

¹Кафедра педиатрии №2 Гродненского государственного медицинского университета, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

Гомоцистеин (Hcy) – серосодержащая аминокислота, повышенный уровень (гипергомоцистеинемия, HHcy) которой является предиктором неблагоприятного течения ряда заболеваний. В обзоре литературы рассмотрены биохимические основы влияния HHcy на развитие и прогрессирование хронической болезни почек и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Представлены данные о способах коррекции HHcy.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, хроническая болезнь почек, лечение.

ABSTRACT

Homocysteine (Hcy) is sulfurcontaining aminoacide and its high level (hyperhomocysteinemia, HHcy) is a predictor of unfavorable event of diseases. Biochemical bases of influence of HHcy to the development and progression of chronic renal disease and cardiovascular complications are discussed in this review. Correction ways of HHcy are presented.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, chronic renal disease, treatment.

Пристальное внимание отечественных и зарубежных ученых к патогенетическим механизмам развития хронической болезни почек (ХБП), вопросам диагностики, лечения и, следовательно, профилактики связано с тем, что патология почек в структуре заболеваемости детей и взрослых занимает одно из ведущих мест. ХБП часто является причиной сердечно-сосудистых осложнений [1], которые, в свою очередь, приводят к прогрессированию ХБП и летальному исходу [2].

Факторами риска прогрессирования ХБП являются системная и гломерулярная гипертензия, протеинурия, наработка цитокинов и факторов роста, гипоксия, нарушения клубочковой фильтрации, изменения подоцитов, а также нарушение продукции клетками эндотелия вазоактивных веществ [3, 4]. Одним из факторов, который существенно нарушает функционирование почек, способствует прогрессированию заболеваний и повышает риск раннего развития сердечно-сосудистых осложнений, является гомоцистеин (Hcy) [5].

Гомоцистеин: общая характеристика

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая не встречается в составе белков [6,

7], а является промежуточным продуктом важнейшего регуляторного процесса, протекающего во всех клетках – трансметилирования [8]. Цистеин (Cys), основным предшественником которого является Hcy, в свою очередь, служит предшественником глутатиона (GSH) – главного эндогенного антиоксиданта клеток животных и человека [8].

В плазме крови здорового человека содержание Hcy находится в диапазоне 5,0–7,0 мкмоль/л [7, 9]. У детей и подростков обоего пола уровень Hcy несколько ниже (приблизительно 5,0 мкмоль/л). В пубертатном периоде концентрация Hcy увеличивается (до 6,0–7,0 мкмоль/л) [10], причем у мальчиков его уровень больше, чем у девочек [11]. Р.М. Ueland и соавт. считают, что до 12 лет уровень Hcy составляет 4,0–8,0 мкмоль/л (60% уровня взрослых) [12]. В течение жизни средний уровень Hcy увеличивается на 3,0–5,0 мкмоль/л у представителей обоего пола [13]. По данным Американской ассоциации кардиологов [14], уровень Hcy 10,0 мкмоль/л считается пограничным у лиц с наличием факторов риска, например, с синдромом нарушенного кишечного всасывания, гипотирозидизмом, почечной недостаточностью, с отягощенным семейным анамнезом в отношении врожденных сердечно-сосудистых заболеваний, а также у лиц,

Конюх Е.А. 230015, г. Гродно, Беларусь, ул. Горького, д. 80, УО «ГрГМУ». Тел.: 8 -10375152-72-25-04; E-mail: small.08@mail.ru

принимающих лекарственные препараты. В последние годы использование методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предколоночной модификацией позволили определить, что средний уровень Hcy плазмы крови у здоровых людей колеблется в пределах 4,8–7,6 мкмоль/л [9, 10, 15, 16].

Уровень Hcy может варьировать в плазме крови в довольно широких пределах, тогда как в клетках его содержание очень незначительно [7]. Из общей концентрации этого соединения в плазме крови свободная форма Hcy составляет приблизительно 1–2% [17]. Оставшиеся 98% – связанный Hcy: 75% связано дисульфидным мостиком с цистеином белков, преимущественно альбумина, а оставшиеся 25% присутствуют в виде гомоцистина, гомоцистеин-цистеин дисульфида, гомоцистеин-цистеинилглицин дисульфида и др. [18, 19]. Чтобы поддерживать низкий внутриклеточный уровень этого цитотоксического вещества, избыток Hcy связывается со специфическими (насыщаемыми) участками белка либо выходит в кровяное русло [20]. Интересно, что попасть Hcy обратно в клетку достаточно проблематично: на культуре клеток гистиоцитов человека линии U-937 было показано, что из внесённого в инкубационную среду Hcy внутрь клетки попадает < 1% аминокислоты [21].

Поэтому гипергомоцистеинемия (ННсу) – это состояние, когда нарушается внутриклеточный метаболизм Hcy и возрастает уровень его выделения в плазму либо уменьшается клиренс Hcy, и/или значительно возрастает его синтез.

Основными причинами ННсу являются дефицит витаминов В₂, В₆, В₉ и В₁₂ [22–26]; генетические дефекты, определяющие низкую концентрацию и активность ферментов (генетически детерминированное снижение активности метионин-синтазы (MS), N^{5,10}-метилен-тетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), цистатионин β-синтазы (CBS), бетаин гомоцистеин метилтрансферазы (BHMT) [27–30]; нарушение функции почек, от которой зависит не только выведение, но и метаболизм Hcy [31]; прием некоторых лекарственных препаратов [32, 33].

ННсу является фактором, который, как показали результаты различных исследований, существенно повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий независимо от других известных факторов риска [20, 34–37]. Высокое содержание Hcy в плазме крови положительно коррелирует с уровнем заболеваемости, вероятностью развития осложнений и смертностью при сердечно-сосудистой и почечной патологии, в связи с чем рассматривается в качестве прогностического

маркера неблагоприятного исхода заболеваний [35]. Интерес исследователей к ННсу при ХБП вызван тем, что почки – это основное место элиминации Hcy из кровотока. Около 20% Hcy крови удаляется почками, причём в основном благодаря реакциям транссульфурирования (78%), тогда как уровень непосредственной экскреции его в мочу весьма незначителен [38]. Результаты эпидемиологических работ свидетельствуют о тесной взаимосвязи между ННсу и развитием ХБП [39].

Гипергомоцистеинемия и функциональное состояние эндотелия

Повышение уровня Hcy в плазме крови оказывает повреждающее действие на структуру стенок сосудов и функцию эндотелия. Hcy стимулирует пролиферацию культивируемых гладкомышечных клеток сосудов и синтез ими коллагена [40–43], вызывает дисфункцию эндотелия (включая непосредственное повреждение клеток) [44–46], подавляет регенерацию клеток эндотелия и способствует истончению интимы сосудов [47], изменяет уровень процессов метилирования в клетке [48], ведёт к изменению продукции эндотелием оксида азота (NO) [49].

Изменения сердечно-сосудистой системы при ХБП многие исследователи связывают с влиянием ННсу на функциональное состояние эндотелия сосудов этих органов и продукцию эндотелиальными клетками одного из самых мощных эндогенных регуляторов сосудистого тонуса – NO [50, 51]. А. Tawakol и соавт. [52] изучали состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации у взрослых с ННсу (>16 мкмоль/л). Эндотелий-зависимая вазодилатация была значительно снижена у больных с повышенным уровнем Hcy, эндотелий-независимая – не отличалась от показателей в контрольной группе. Хотя, кроме уровня Hcy, учитывались возраст, пол, уровень артериального давления и холестерина, использование гипотензивных средств, уровень фолиевой кислоты, отмечено, что только ННсу была предиктором нарушения эндотелиальной дисфункции. Аналогичные данные получены и у пациентов, находящихся на гемодиализе [53]. Предполагают, что механизм дисфункции обусловлен тем, что Hcy подавляет экспрессию ферментов-антиоксидантов [35, 36, 47] и нарушает биодоступность эндотелиальной NOS (eNOS), ингибируя активность глутатион пероксидазы [54, 55]. Таким образом, Hcy повышает чувствительность клетки к цитотоксическому действию агентов и создаёт благоприятные условия для генерации свободных радикалов кислорода.

При этом стоит обратить внимание, что есть значительная разница в уровнях наработки и лока-

лизации NO, синтезируемых разными NOS. И если eNOS функционирует в эндотелиальных клетках (сосудистый контроль), то экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) со значительным ростом синтеза NO наблюдается в мезангиальных клетках, что отмечено при моделировании гломеруло-нефрита у животных [56]. Введение животным ингибиторов eNOS [ω -N^G,N^G-асимметричный диметиларгинин (aDMA) и ω -N^G-монометил-L-аргинин (L-NMMA)] усугубляло клинико-лабораторные проявления заболевания, что говорит о некотором защитном эффекте NO при повреждении гломерул [57–61]. В результате хронического снижения биодоступности NO и активации синтеза свободных радикалов кислорода (ROS) у экспериментальных мышей в ткани почек (в эндотелиальных клетках сосудов) отмечалось разрастание компонентов интерстициального матрикса, повышение активности интерстициальных фибробластов и накопление ими липофусцина, отслоение эндотелиальных клеток от базальной мембраны, её расслаивание, появление участков локального фиброза, инфильтрация лейкоцитов, агрегация тромбоцитов в капиллярах.

В организме человека и животных метилирование остатков L-аргинина в составе белков происходит при участии S-аденозилметионина. В результате реакции образуется S-аденозилгомоцистеин (S-AH), который распадается до аденозина и Hcy. Накопление Hcy при протекании метилтрансферазных реакций ведет к HNCy. Некоторые исследователи, например, считают, что патогенный эффект Hcy связан с его влиянием на уровень aDMA [62, 63]. В опытах *in vitro* Hcy снижал выработку эндотелиоцитами сосудов NO и при этом повышал уровень ингибитора NOS – aDMA [64]. Распад aDMA и L-NMMA происходит при участии Zn(II)-содержащего фермента N^G, N^G-диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH). В почках наблюдается специфическое распределение активности DDAH, что позволяет дифференцированно регулировать просвет афферентных и эфферентных артерий [65]. Следовательно, нарушение активности DDAH может принимать участие в развитии целого ряда патологических процессов. Например, активность фермента снижается при гипоксии любой этиологии, HNCy, гиперхолестеринемии, сахарном диабете, в присутствии фактора некроза опухолей α (TNF- α), оксидативном стрессе и накоплении окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL), что приводит к накоплению aDMA в плазме крови [62, 66–68].

Экспериментально доказано, что введение крысам Hcy (10 мг/сут в/в, в течение 4 нед) повышает

уровень aDMA в плазме крови животных в 2 раза [69]. При этом показано, что Hcy способен дозозависимо ингибировать DDAH [62]. Так, острое введение Hcy повышает уровень aDMA, а хроническая HNCy компенсирует изменение уровня aDMA, хотя механизмы компенсации еще не установлены [70]. В экспериментах было показано, что повышение уровня Hcy происходит также при пероральной нагрузке метионином (100 мг/кг), но полученные при этом изменения уровня aDMA были статистически недостоверны [66, 71].

Избыток Hcy в сосудистом русле приводит к нарушению рецепторного аппарата эндотелиальной выстилки сосудов. Под влиянием повышенных концентраций Hcy снижается связывание тканевого активатора плазминогена с рецепторами эндотелиальных клеток [72]. Повышенный уровень Hcy действует как прокоагулянт, повышая активность тканевого фактора (TF) [73] и фактора Виллебранда (vWF) [74]. Повышенное тромбообразование при HNCy является следствием активации всех компонентов гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев. HNCy способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов и их адгезивных свойств. За счет понижения активности антитромбина III и эндогенного гепарина под влиянием HNCy увеличивается активность тромбина, повышается активность V, VIII и XII факторов свертывания крови [75]. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает подавление тромбомодулин-зависимой активации протеинов C и S, обладающих антикоагулянтной активностью [76]. При этом установлено, что индуцированные гомоцистеином тромбозы являются скорее результатом нарушений со стороны эндотелиальных клеток, чем изменений в физиологии самих тромбоцитов [34].

В последние годы уделяется особое внимание роли оксидативного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [77–79]. Развитию оксидативного стресса способствует и HNCy [34–36, 80–82]. Существует гипотеза, что Hcy легко аутоокисляется с образованием гомоцистина, гомоцистеин-смешанных дисульфидов и тиолактона гомоцистеина. При окислении сульфгидрильных групп генерируются супероксид анион (O⁻) или перекись водорода (H₂O₂), которые собственно и определяют цитотоксичность Hcy [80]. Снижение обмена Hcy, низкое содержание антиоксидантов или высокий уровень ангиотензина II (Ang II) изменяют баланс между продукцией свободных радикалов и их нейтрализацией, приводя к снижению уровня NO, усугубляя повреждение сосудистого эндотелия [83–85] и нарушая нормаль-

ную эндотелий-зависимую вазодилатацию [86, 87]. Исследования последних лет позволили установить, что оксидативный стресс приводит к повреждению ДНК и особенно митохондриальной мтДНК [80, 88], развитию метаболического синдрома, кардиомиопатии, сердечной недостаточности и ранней смертности [89–91]. Основное патогенное действие свободных радикалов кислорода в митохондриях заключается в окислении и модификации оснований и ферментов, участвующих в репарации [92]. Как оказалось, в этом же заключается и одно из основных повреждающих действий Нсу [93].

Хочется отметить, что при ХБП уровень Нсу различен на разных этапах ее развития. Повышение уровня Нсу плазмы происходит, начиная с ранних стадий ХБП [94]. Максимально высоких цифр уровень ННсу достигает у пациентов, получающих терапию диализом, что объясняет более тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих на фоне ХБП [31]. Коллектив авторов [95] отмечает, что распространенность ННсу на ранних стадиях ХБП достигает 40%, увеличивается до 90% на преддиализном этапе и до 94,7% – у диализных пациентов. Выявлена обратная зависимость между величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем Нсу плазмы крови [31, 95, 96]. При снижении СКФ от 60 до 90 мл/мин уровень Нсу повышается примерно в 2 раза, а при концентрации менее 60 мл/мин – в 9–11 раз [31].

Причины развития ННсу на разных стадиях развития ХБП связывают с появлением тубулоинтерстициальных повреждений [97], снижением почечных функций [39] и нарушением метаболизма Нсу в почках (снижение процессов реметилирования, трансметилирования, транссульфурирования) [98]. В. Fowler отмечает, что у пациентов в IV стадии ХБП определяются нарушения метаболизма фолиевой кислоты, снижена активность фолилполиглютамат коньюгазы (ЕС 3.4.19.9)* кишечника [99]. (*экзосомальная пептидаза слизистой кишечника, превращающая фолаты из полиглутаматной формы в моноглутаматную для абсорбции энтероцитами. Эндопептидаза локализуется внутриклеточно и обеспечивает выход моноглутаматной формы фолата через базолатеральную мембрану в кровь).

Экскреция Нсу с мочой у здорового человека крайне незначительна (3–10 мкмоль/сут). При анализе артериовенозной разницы уровня Нсу в почках людей с сохраненной их функцией как по общему, так и по свободному Нсу, С. van Guldener и соавт. [100] не обнаружили существенной разницы, что также не позволяет объяснять ННсу только нарушенным почечным метаболизмом аминокислоты.

Коррекция гипергомоцистеинемии

Эффективность способов нормализации ННсу до настоящего времени остается спорной. Для коррекции ННсу особенно важен уровень обеспеченности организма витаминами В₆, В₉, В₂ и В₁₂ и бетаином [101–104]. В некоторых случаях достаточно введения недостающих витаминов и бетаина либо только (!) бетаина [105–107], чтобы снизить уровень ННсу. Однако при терапии бетаином следует проявлять чрезвычайную осторожность. В литературе описаны случаи, когда у пациентов с В₆-нечувствительным дефектом цистеин β-синтазы введение бетаина приводило к развитию массивного отёка мозга [108]. Существует природный аналог бетаина – диметилсульпропионат (DMSP, dimethyl propionate), содержится в больших количествах в морских водорослях. При введении животным отмечено, что он значительно превосходит бетаин по эффективности снижения уровня Нсу [109, 110].

У. Роге и соавт. наблюдали 13 больных, находящихся на хроническом гемодиализе по поводу конечной стадии ХБП, и обрабатывали терапию ННсу в/в краткосрочным введением массивных доз витаминов (В₆, В₉, В₁₂) с последующим уменьшением их дозировки. Авторы указывают, что применение этого комплекса витаминов – эффективное средство лечения ННсу [111]. По данным других исследователей, применение витамина В₁₂ приводило к снижению Нсу на 15%, а вот добавление витамина В₆ практически не влияло на уровень Нсу [10, 15]. М.Е. Francis и соавт. считают, что при ХБП уровень гомоцистеина повышается независимо от приема витаминов группы В [31]. L. Brattstrum отмечает, что витамины В₁₂ и В₆ оказывают влияние на уровень Нсу лишь в случаях их недостаточности в организме [112]. Проведенные исследования среди молодых людей [10] показали, что у них существует исходная недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Как отдельное, так и совместное введение этих витаминов снижало уровень Нсу крови, причём при совместном введении эффект практически суммировался и составил примерно 30%.

Нет однозначного мнения о влиянии витаминов В₁₂ и В₆ на состояние эндотелия. По данным одних исследователей, терапия витаминами этой группы не улучшает функциональное состояние эндотелия и, следовательно, не уменьшает сосудистые осложнения [113], другие – имеют противоположную точку зрения [114].

Дискутируется также эффективность применения фолиевой кислоты для коррекции ННсу. Многими авторами поддерживается назначение фоли-

ево́й кислоты в дозе, значительно превышающей стандартную лечебную [53, 115, 116]. У лиц с сохраненной функцией почек применение в дозе 0,4–0,5 мг/сут приводит к стойкому снижению уровня Нсу [10, 15, 117].

G. Vuccianti и соавт. [53] назначали пациентам на гемодиализе 5-метил-ТНФ в течение 10 нед. по 45 мг/нед внутривенно, последние 2 нед комбинируя с 500 мкг витамина В₁₂ (подкожно 2 раза/нед). Уровень Нсу снизился на 47% после введения фолата и еще на 13,6% после добавления витамина В₁₂. Эндотелий-зависимая вазодилатация улучшилась на 12,52% после назначения фолата и не изменялась после добавления витамина В₁₂. E.S.G. Stroes также отмечает, что при применении фолиевой кислоты уменьшается продукция супероксида и повышается продукция NO [118].

В литературе обсуждается и применение статинов для нормализации оксидантного статуса организма. У пациентов с гиперхолестеринемией отмечена положительная динамика на фоне лечения [119, 120]. Рядом авторов изучалось применение гиполипидемических препаратов на фоне диализной терапии. Результаты оказались противоречивыми: отсутствие эффекта при изолированном приеме статинов [121] и положительный результат при сочетании статинов с витамином Е, фолиевой кислотой, пиридоксином и цианокобаламином [122].

Таким образом, не оставляет сомнения влияние гипергомоцистеинемии, как одного из факторов, способствующих развитию и прогрессированию хронической болезни почек. Исследование уровня гомоцистеина в клинической практике при заболеваниях почек особенно необходимо на ранних стадиях развития ХБП. Это важно как для диагностики и лечения, так и для своевременного предупреждения возникновения тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056
2. Баранов АА, Сергеева ТВ. Достижения и перспективы развития нефрологии детского возраста. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6: 20–24
3. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011–2022
4. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 161–170
5. Shishebor MH, Oliveira LP, Lauer MS, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1741–1746
6. Schroeksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5(1): 107–118
7. Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors* 2010; 36(1): 19–24
8. Наумов АВ. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журн Гроднен гос мед ун-та* 2007; 1: 4–7
9. Naumov AV, Pakulnevich YF, Doroshenko EM et al. Hyperhomocysteinemia at various forms of pancreatitis. *Acta Biochimica Polonica* 2008; 55(3): 191
10. Naumov AV, Matveenko PA, Doroshenko EM et al. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction. *Acta Biochimica Polonica* 2009; 56(1.3): 198
11. Minniti G, Cerone R, Piana A, et al. Plasma and serum total homocysteine concentrations in pediatric patients, evaluated by high-performance liquid chromatography with fluorescence. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 675–676
12. Ueland PM, Bjorke Monsen A-L. Total homocysteine is making its way into pediatric laboratory diagnostics. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(11): 928–930
13. Aguilar B, Rojas JC, Collados MT. Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 18(2): 75–87
14. Robinson K. Data presented at: 69th Scientific Sessions of the American Heart Association; November 12, 1996; New Orleans, La
15. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Наумов АВ. Возможности прогнозирования и диагностики врождённых пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин. *Журн Гроднен гос мед ун-та* 2009; 1: 56–59
16. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Наумов АВ, и др. Коррекция уровня гомоцистеина в плазме крови женщин. *Рецепт* 2008; 59(3): 45–50
17. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41(3): 340–342
18. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(7): 1704–1706
19. Glowacki R, Jakubowski H. Cross-talk between Cys34 and lysine residues in human serum albumin revealed by N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2004; 279(12): 10864–10871
20. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181–2189
21. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Metabolism of homocysteine, its relation to the other cellular thiols and its mechanism of cell damage in a cell culture line (human histiocytic cell line U-937). *Biochim Biophys Acta* 1995; 1269(1): 6–12
22. Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624–630
23. Delvin EE, Rozen R, Merouani A et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B12 and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1469–1473
24. Prathapasinghe GA, Siow YL, Xu Z. Inhibition of cystathionine-beta-synthase activity during renal ischemia-reperfusion: role of pH and nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F912–922
25. Woo CW, Siow YL, Pierce GN et al. Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): E1002–1010
26. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1241–1247
27. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4): 616–658
28. Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Lett* 2009; 583(8): 1215–1225

29. Swanson DA, Liu ML, Baker PJ et al. Targeted disruption of the methionine synthase gene in mice. *Mol Cell Biol* 2001; 21(4): 1058–1065
30. Brustolin S, Giugliani R, Felix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 1–5
31. Francis ME, Eggers PW, Hostetter TH, et al. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66(1): 303–312
32. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1(5): 228–237
33. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(1): 141–143
34. Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003; 36(6): 431–441
35. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(3): 219–232
36. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemens B, et al. Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S243–S245
37. Goligorsky MS. Frontiers in Nephrology: Viewing the Kidney through the Heart-Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2833–2835
38. Bostom A, Brosnan JT, Hall B et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116(1): 59–62
39. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437–445
40. Taha S, Azzi A, Ozer NK. Homocysteine induces DNA synthesis and proliferation of vascular smooth muscle cells by a hydrogen peroxide-independent mechanism. *Antioxid Redox Signal* 1991; 1(3): 365–369
41. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 146–153
42. Majors AK, Sengupta S, Jacobsen DW, et al. Upregulation of smooth muscle cell collagen production by homocysteine—insight into the pathogenesis of homocystinuria. *Mol Genet Metab* 2002; 76(2): 92–99
43. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325(4): 209–213
44. Sierakowska-Fijaiek A, Baj Z, Kaczmarek P, et al. Estimation of relation between homocysteine concentration and selected lipid parameters and adhesion molecules concentration in children with atherosclerosis risk factors. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 25(148): 356–360
45. Liang JQ, Wu YL, Xu HB et al. The endothelium injuries caused by homocysteine and treatmental effects of Tongxinluo powder. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2008; 24(1): 66–70
46. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002; 7(3): 227–239
47. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94(3): 959–967
48. Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9(1-2): 49–54
49. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS. Homocyst(e)ine impairs endocardial endothelial function. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77(12): 950–957
50. Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocyst(e)ine. *Atherosclerosis* 1997; 132: 177–185
51. Tyagi N, Gillespie W, Vacek JC, et al. Activation of GABA-A receptor ameliorates homocysteine-induced MMP-9 activation by ERK pathway. *J Cell Physiol* 2009; 220: 57–266
52. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–1121
53. Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 857–864
54. Upchurch GR, Welch GN, Randev N, et al. The effect of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *FASEB J* 1995; 9: A876. Abstract
55. Huang RF, Hsu YC, Lin HL, et al. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *J Nutr* 2001; 131(1): 33–38
56. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61(3): 816–821
57. Ishizuka S, Cunard R, Poucell-Hatton S, et al. Agmatine inhibits cell proliferation and improves renal function in anti-thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(12): 2256–2264
58. Stoessel A, Paliege A, Theilig F, et al. Indolent course of tubulointerstitial disease in a mouse model of suppressor, low-dose nitric oxide synthase inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(3): F717–725
59. O’Riordan E, Mendelev N, Patschan S, et al. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(1): H285–294
60. Addabbo F, Ratliff B, Park HC, et al. The Krebs cycle and mitochondrial mass are early victims of endothelial dysfunction: proteomic approach. *Am J Pathol* 2009; 174(1): 34–43
61. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009; 30(9): 1142–1150
62. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104(21): 2569–2575
63. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; 4(4): 61–65
64. Qureshi I, Chen H, Brown AT, et al. Homocysteine-induced vascular dysregulation is mediated by the NMDA receptor. *Vasc Med* 2005; 10(3): 215–223
65. Onozato ML, Tojo A, Leiper J, et al. Expression of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase and protein arginine N-methyltransferase isoforms in diabetic rat kidney: effects of angiotensin II receptor blockers. *Diabetes* 2008; 57(1): 172–180
66. Dayal S, Rodionov RN, Arning E, et al. Tissue-specific downregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in hyperhomocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(2): H816–H825
67. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(2): 115–121
68. Nangaku M, Nishi H, Miyata T. Role of chronic hypoxia and hypoxia inducible factor in kidney disease. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(3): 257–264
69. Fu YF, Xiong Y, Guo Z. A reduction of endogenous asymmetric dimethylarginine contributes to the effect of captopril on endothelial dysfunction induced by homocysteine in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508(1–3): 167–175
70. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens* 2009; 22(3): 257–262

71. Pexa A, Boeger RH, Henle T, et al. Effects of moderate hyperhomocysteinaemia induced by 4 weeks methionine-enriched diet on metabolite profile and mesenteric artery function in rats. *Br J Nutr* 2008; 99(5): 993–999
72. Подчерняева НС, Вашакмадзе НС, Меграбян МФ. Факторы риска развития тромботических осложнений при системной красной волчанке и дерматомиозите у детей. *Российский педиатрический журнал* 2006; 5: 30–34
73. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000; 96(3): 966–972
74. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77(6): 1909–1916
75. Stein J, Mc Bride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158(12): 1301–1306
76. Lentz SR, Salder JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906–1914
77. Himmelfarb J, Stanvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–1538
78. Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, et al. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66: 1988–1993
79. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 93–99
80. Tyagi N, Ovechkin AV, Lominadze D, et al. Mitochondrial mechanism of microvascular endothelial cells apoptosis in hyperhomocysteinemia. *J Cell Biochem* 2006; 98(5): 1150–1162
81. Au–Yeung KK, Woo CW, Sung FL, et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells via oxidative stress. *Circ Res* 2004; 94(1): 28–36
82. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004; 35(2): 345–347
83. Garaliene V. The main determinants of endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(5): 362–369
84. Fischer PA, Dominguez GN, Cuniberti LA, et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3): 653–660
85. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 483–491
86. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002; 7(3): 227–239
87. Lang D, Kredan MB, Moat SJ, et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 422–427
88. Ricci C, Pastukh V, Leonard J, et al. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294(2): C413–422
89. Vartanian V, Lowell B, Minko IG, et al. The metabolic syndrome resulting from a knockout of the NEIL1 DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(6): 1864–1869
90. Zhang D, Mott JL, Farrar P, et al. Mitochondrial DNA mutations activate the mitochondrial apoptotic pathway and cause dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2003; 57(1): 147–157
91. Lewis W, Day BJ, Kohler JJ, et al. Decreased mtDNA, oxidative stress, cardiomyopathy, and death from transgenic cardiac targeted human mutant polymerase gamma. *Lab Invest* 2007; 87(4): 326–335
92. Hegde ML, Hazra TK, Mitra S. Functions of disordered regions in mammalian early base excision repair proteins. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(21): 3573–3587
93. Duthie SJ, Grant G, Pirie LP, et al. Folate deficiency alters hepatic and colon MGMT and OGG-1 DNA repair protein expression in rats but has no effect on genome-wide DNA methylation. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(1): 92–100
94. Bostom AG, Kronenberg F, Jacques PF, et al. Proteinuria and plasma total homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: critical impact of true glomerular filtration rate. *Atherosclerosis* 2001; 159(1): 219–223
95. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек *Нефрология* 2005; 9(2): 48–52
96. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, et al. Homocysteine in uremia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3, S1.): 123–126
97. Kumagai H, Katoh S, Hirokawa K. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62: 1219–1228
98. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40(4): 230–235
99. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59(S 78): 221–229
100. van Guldener C, Donker AJM, Jacobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54(1): 166–169
101. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt1): 1065–1071
102. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5(1): 107–118
103. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101(7): 2483–2488
104. Craig SA. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 539–549
105. Schwab U, Turrunen A, Toppinen L, et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 961–967
106. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133(5): 1291–1295
107. Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, et al. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133(12): 4135–4138
108. Yaghamai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002; 108(1): 57–63
109. Collinsova M, Strakova J, Jiracek J, et al. Inhibition of betaine-homocysteine S-methyltransferase causes hyperhomocysteinemia in mice. *J Nutr* 2006; 136(6): 1493–1497
110. Strakova J, Williams KT, Gupta S, et al. Dietary intake of S-(alpha-carboxybutyl)-DL-homocysteine induces hyperhomocysteinemia in rats. *Nutr Res* 2010; 30(7): 492–500
111. Poge U, Look M, Gerhardt T, et al. Intravenous treatment of hyperhomocysteinemia in patients on chronic hemodialysis. A pilot study. *Renal Failure* 2004; 26(6): 703–708
112. Brattstrum L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl): 1276S–1280S
113. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia: an important risk factor for cardiovascular disease? Potentially, yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1878–1879
114. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102(20): 2479–2483
115. Stam F, van Guldener C. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(1): 259–264

116. McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1563S–1568S
117. Samman S, Sivarajah G, Man JC, et al. A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. *J Nutr* 2003; 133(7): 2188–2193
118. Stroes ESG, van Faassen EE, Martasek P, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000; 86(11): 1129–1134
119. Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, et al. Lipidaltering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 497–500
120. Zhang B, Noda K, Matsunaga A, et al. A comparative crossover study of the effects of fluvastatin and pravastatin (FP-COS) on circulating autoantibodies to oxidized LDL in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 41–47
121. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248
122. Nanayakkara WB, van Guldener C, ter Wee PM, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease results from the anti-oxidant therapy in chronic renal insufficiency (ATIC) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262–1270

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.