

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-45

УДК: 616.153.478.6

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ГОМОЦИСТЕЇНОВИХ ПРОТИРІЧ

Заїчко Н.В., Некрут Д.О., Луцюк М.Б., Артемчук М.А

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Zaichkonv@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 20 лютого 2018 р.

Анотація. Наявність суперечливих даних у літературі та відсутність переконливих доказів причин гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), пов'язаних із захворюваннями, дають протилежні погляди на практичне значення високого рівня гомоцистеїну (ГЦ) у плазмі пацієнтів. Стаття написана з метою проведення теоретичного аналізу неоднозначних, іноді парадоксальних даних щодо проблеми ГГЦ на прикладі її асоціації з серцево-судинною патологією (ССП). Сформульовані наступні парадокси. Перший парадокс: у частині клінічних робіт не виявлено зв'язку між помірною ГГЦ та ризиком ССП. Другий парадокс: призначення пацієнтам вітамінів В6, В9, В12 для профілактики та лікування ССП приводить до значного зниження рівня ГЦ, але не завжди супроводжується зменшенням кількості серцево-судинних подій. Третій парадокс: досі не виявлені механізми виникнення ГГЦ у осіб з ССП або з іншими хворобами, що корелюють з рівнем ГЦ. Виключення становлять лише випадки наявності у цих осіб недостатності вітамінів В6, В9, В12, що приймають участь в обміні ГЦ, або вроджених дефектів ферментів метаболізму ГЦ. Четвертий парадокс: в протилежність суперечливим клінічним дослідженням, результати експериментальних робіт практично однозначні - штучна ГГЦ патогенетично пов'язана з розвитком ССП та інших видів асоційованої з нею патології. Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить про існування суперечливих поглядів, особливо клініцистів, про роль ГГЦ у формуванні патології серцево-судинної системи та користі гіпогомоцистеїнемічної терапії. Ми вважаємо, що певне значення для пояснення протиріч матимуть цілеспрямовані дослідження в таких напрямках: а) чи є підвищений рівень гомоцистеїну причиною, маркером або наслідком серцево-судинних захворювань і б) чи є гомоцистеїн лише пасивним проміжним продуктом катаболізму метіоніну або біологічно високоактивною сполукою з специфічними метаболічними функціями, порушення яких може мати місце як за гіпергомоцистеїнемії, так і внаслідок гіпогомоцистеїнемічної терапії.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, серцево-судинна патологія, терапія вітамінами В6, В9, В12.

Синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) - підвищення рівня в плазмі крові проміжного продукту обміну метіоніну гомоцистеїну (ГЦ) є важливою медичною проблемою, бо асоціюється з серцево-судинною патологією (ССП) та багатьма іншими захворюваннями та станами (невиношування вагітності, дефекти розвитку, особливо нервової трубки, ниркова недостатність, цукровий діабет, псоріаз, остеопороз тощо). Дані щодо причин виникнення ГГЦ, механізмів патогенетичної дії, профілактики та лікування детально висвітлені у вітчизняних та закордонних публікаціях [1, 2, 3, 4, 5, 13, 18]. Разом з тим, наявність у літературі протилежних даних та відсутність переконливих доказів причин виникнення ГГЦ за асоційованих з нею хвороб породжує суперечливі думки і щодо практичного значення проблеми "високого рівня ГЦ" в цілому.

Стаття написана з метою проведення теоретичного аналізу неоднозначних, іноді парадоксальних даних щодо проблеми ГГЦ на прикладі її асоціації з ССП (ішемічна хвороба серця, інфаркти та інсульти, ураження периферичних судин оклюзивного характеру тощо).

Парадокси ГГЦ

Парадокс перший: у частині клінічних робіт не виявлено зв'язку між помірною ГГЦ та ризиком виникнення ССП.

Парадокс другий: призначення пацієнтам вітамінів В6, В9, В12 для профілактики та лікування ССП приводить до значного зниження рівня ГЦ, але не завжди

супроводжується зменшенням кількості серцево-судинних подій. Це ставить під сумнів значення ГГЦ як патогенетичного чинника розвитку ССП, тромбофілії, інших захворювань та станів.

Парадокс третій: досі не виявлені механізми виникнення ГГЦ у осіб з ССП або з іншими хворобами, що корелюють з рівнем ГЦ. Виключення становлять лише випадки наявності у цих осіб недостатності вітамінів В6, В9, В12, що приймають участь в обміні ГЦ, або вроджених дефектів ферментів метаболізму ГЦ.

Парадокс четвертий: в протилежність суперечливим клінічним дослідженням, результати експериментальних робіт практично однозначні - штучна ГГЦ патогенетично пов'язана з розвитком ССП та інших видів асоційованої з нею патології.

Розглянемо перші два парадокси, стосовно яких є найбільше неоднозначних даних.

Парадокс перший

У 1964 році з'явилось повідомлення, що у людей з гомоцистинурією ще в молодому віці виникають фатальні судинні проблеми у вигляді артеріальних тромбозів [10], а в 1969 році McCully був встановлений патогенетичний зв'язок між ГГЦ та прискореним розвитком серцево-судинної патології та атеросклерозу [14]. У подальшому кількість робіт по даній проблемі наростала в геометричній прогресії, а більшість авторів не ставили під сумнів роль ГГЦ як фактора ризи-

ку ССП [5]. Було підраховано, що виражена ГГЦ підвищує ризик виникнення ішемічних серцевих нападів у 2-3 рази, а підвищення рівня ГЦ на кожні 5 мкмоль/л приводить до зростання ризику венозних тромбозів на 27%.

Але з часом почали з'являтися дані про слабший зв'язок між ГГЦ та серцево-судинною патологією, або навіть про відсутність такого зв'язку. Так, ще в 2002 році з'явилась колективна праця [11], автори якої поставили перед собою мету виявити залежність ризику судинної патології від рівня ГЦ у крові пацієнтів на основі аналізу робіт, виконаних протягом 1966-1999 років. Були відібрані 30 проспективних та ретроспективних досліджень, де фігурували особи, у яких зафіксовано 5073 подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС) та 1113 - з інсультами. Цифрові дані були статистично оброблені згідно правил логістичної регресії. Виявлено, що в ретроспективних дослідженнях існує сильніша асоціація між цими показниками, ніж у проспективних. Загалом нижчий на 25% рівень ГЦ асоціювався з 11% зниженням ризику ІХС та 19% зниженням ризику інсультів, що оцінено як помірний вплив ГГЦ.

Більш пізні роботи були узагальнені в не менш ретельній праці [12]. Мета-аналіз публікацій 20 проспективних та 30 ретроспективних досліджень дозволив автору зробити такі висновки:

а) ГГЦ не можна вважати безневинним фактором, це дійсно незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань; б) необхідність гіпогомоцистеїнемічної терапії ще не є остаточно доведеною і потрібен час на додаткові дослідження.

У 2012 році в PLoS Medicine була опублікована спільна робота 29 дослідників з 22 різних наукових установ, які проаналізували опубліковані та неопубліковані дані щодо значення поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR - C677T (rs1801133; варіанти СС, СТ та ТТ) [9]. Тема поліморфізму гена MTHFR є чутливою для спеціалістів, що займаються проблемою ГГЦ, особливо для медиків. Внаслідок точкової мутації в молекулі ферменту амінокислота валін змінюється на аланін, що приводить до появи термобільної ізоформи зниженої активності та до підвищення рівня ГЦ в крові. Особливо сильно підвищується рівень ГЦ за генотипу ТТ в умовах недостатності фолату. Зацікавленість медиків пояснюється значною поширеністю мутацій цього гену серед населення (10-15%) і можливим зв'язком з серцево-судинною патологією, репродуктивною функцією та іншими станами та захворюваннями [5]. Clarke et al. [8, 9] порівняли 19 неопублікованих з різних причин робіт, що торкаються цієї проблеми, з результатами, що опубліковані. Виявилось, що результати 86 опублікованих робіт (28617 випадків ІХС та 41857 контролів) з високою достовірністю свідчать про наявність зв'язку між ГГЦ, спричиненою поліморфізмом гена MTHFR та ІХС. Неопубліковані ж дані привели до висновку, що тривале помірне підвищення

рівня ГЦ, спричинене вказаним генетичним дефектом, мало або зовсім не впливає на ІХС. На думку авторів, суперечливий загальний результат відображає "упередженість або методологічні проблеми", але цікаво, що автори навіть на основі неопублікованих даних не заперечують категорично про існування зв'язку ГГЦ з ССП. В одній з робіт у контрольних осіб та хворих на ІХС крім визначення генотипів MTHFR (СС, СТ та ТТ) та рівня ГЦ в крові були вивчені інші показники ризику (вік, стать, тютюнопаління, цукровий діабет, гіпертонія, рівні в крові ліпідів, ліпопротеїнів тощо). На основі статистичного аналізу виявлена асоціація ІХС з цукровим діабетом, гіпертонією, тютюнопалінням, тригліцеридами, холестерином ЛПВЩ, як і з ГЦ. Так, рівень ГЦ був підвищеним у хворих з ІХС навіть за генотипу СС (14,42 мкмоль/л проти 11,86 мкмоль/л в контролі) та особливо за генотипу СТ та ТТ [15].

Парадокс другий

Протиріччя торкаються і гіпогомоцистеїнемічної терапії. Застосування вітамінотерапії за допомогою комплексу вітамінів В6, В9 та В12, або окремо кожного з них в умовах експерименту та в клініці виявилось надійним способом зниження рівня ГЦ, що, здавалось, може бути використано для первинної та вторинної профілактики ССП.

Первинна профілактика полягає у вживанні населе-ленням їжі, багатій вказаними вітамінами або штучним збагаченням таких продуктів як мука та крупи фоліевою кислотою. Є повідомлення про позитивний вплив збагачення муки у США фолатом для попередження ускладнень, спричинених ГГЦ. 14-річні дослідження були проведені в Японії шляхом анкетування харчування біля 60 000 здорових (на час початку дослідження) людей. Виявлена достовірна зворотна пропорційність між рівнем споживання харчових продуктів, багатих на вітаміни В6 та В9 (але не В12), та показниками смертності від серцевої недостатності у чоловіків і смертністю від інсульту, ішемічної хвороби серця та загальних серцево-судинних захворювань у жінок [16].

Вторинна профілактика та лікування вітамінами широко застосовуються серед хворих на ССП, але аналіз відповідних досліджень дає неоднозначні результати. Серед осіб досліджуваних когорт з високим ризиком кардіоваскулярної патології зниження рівня ГЦ вітамінами хоча і має місце, але далеко не завжди приводить до попередження серцево-судинних, цереброваскулярних нападів та зниження смертності [7, 8]. Відомі своєю незалежністю від суб'єктивних впливів Cochrane-огляди двічі (у 2009 та 2013 роках) були присвячені проблемі ГГЦ як фактору ризику серцево-судинних подій та результатам їх профілактики вітамінами В6, В9, В12. В останній праці, присвяченій огляду великої кількості клінічних досліджень (47 429 учасників), були зроблені висновки, що немає ніяких доказів профілактичного (протягом року і більше) впливу гіпогомоцистеїнемічного втручання шляхом додаткового введення вказаних

вітамінів (окремо або їх комплексів) на серцево-судинній події (інфаркти, інсульти), як і на випадки раку [13].

По даним ретроспективного аналізу 20 найбільш представницьких, на думку авторів [6] робіт, присвячених цій проблемі, позитивний результат від вторинної вітамінної профілактики спостерігався в 5 з них (кількість досліджуваних осіб в групах коливалась від 60 до 552), в інших випадках (кількість осіб в групах - від 27 до 12064) дослідники прийшли висновку про відсутність корисної дії вітамінів. Але ближче ознайомлення з цими роботами дозволило виявити нюанси, що суттєво впливають на оцінку описаних результатів: в 13 дослідженнях початковий рівень ГЦ був низьким і знаходився в межах від 11 до 15 мкмоль/л. Так, в одній з цитованих робіт [7] фігурує рівень ГЦ 13,5 мкмоль/л, який за допомогою вітамінів В9 та В12 вдалося знизити на 28%, тобто на 3,8 ммоль/л без суттєвого впливу на перебіг ССП. Нагадаємо, що концентрації від 5 до 10-15 мкмоль/л вважають нормальними [6] для людини і тому виникає питання про доцільність використання гіпогомцистеїнемічної терапії у хворих з нормальним вмістом ГЦ. Автори висловили цілком слушні, на наш погляд, сумніви щодо наведених робіт, більшість яких проводились без вибору, тобто в дослідження були включені всі пацієнти, незалежно від рівня гомоцистеїну. Тому для остаточних висновків автори огляду пропонують встановити: користь гіпогомцистеїнемічної терапії (вітамінми) для пацієнтів з підвищеним рівнем ГЦ; при якому рівні ГЦ доцільно починати лікування; який кінцевий рівень ГЦ є метою лікування.

Потрібно прийняти до уваги також той факт, що в ряді країн (США, Канада та інші) на законодавчому рівні централізовано проводиться збагачення муки фолатом. Крім того серед поінформованих пацієнтів розповсюджена звичка приймати препарати фолієвої кислоти та полівітамінні комплекси. В зв'язку з цим додаткове лікування вітамінми В6, В9 та В12 пацієнтів з ССП може не дати очікувано значних результатів. Зауважимо також, що до складу вітамінного комплексу як правило не включають вітамін В2, який необхідний для функціонування МТНFR. Як було вказано вище, механізми виникнення ГГЦ у пацієнтів з ССП та іншими захворюваннями та станами в багатьох випадках невідомі, тому гіпогомцистеїнемічна терапія за допомогою лише

вітамінів В2, В6, В9 та В12 можливо є недостатньою. Видається доцільним використовувати гіпогомцистеїнемічну профілактику (чи терапію) вітамінми в складі комплексних заходів, направлених і на інші чинники виникнення ССП. Відомо, що і сама ГГЦ є поліетіологічним синдромом.

У літературі наведені також інші думки щодо можливих причин відсутності або низького ефекту вітамінотерапії у хворих з ССП. Так, показано, що менделевський рандомізаційний аналіз, яким користуються дослідники, має певні обмеження, які виключають остаточні висновки так само як і деякі характеристики схем лікування і висловлена думка, що зниження рівня ГЦ само по собі є корисним, але може компенсуватися негативними побічними ефектами вітамінів за наявності виражених атеросклеротичних уражень [17].

У роботі [19] автори на основі мета-аналізу багатьох генетичних досліджень прийшли до висновку, що мутація гену МТНFR С677Т підвищує рівень ГЦ на 1,9 мкмоль/л (ТТ мінус СС) та статистично підвищує ризик серцево-судинних нападів. Недостатня ефективність фолієвої кислоти щодо зменшення ризику судинних катастроф пояснюється тим, що хворі з ССП як правило вживають антитромбоцитарний препарат аспірин і за цих умов маскується значущість гіпогомцистеїнемічного ефекту вітамінотерапії В9 (хоча існують і протилежні думки).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз літературних джерел свідчить про існування протилежних думок, особливо клініцистів, щодо ролі гіпергомцистеїнемії у формуванні серцево-судинної патології та користі гіпогомцистеїнемічної терапії.

Вважаємо, що певне значення для пояснення протиріч матимуть цілеспрямовані дослідження в таких напрямках: а) чи є підвищений рівень гомоцистеїну причиною, маркером або наслідком серцево-судинних захворювань та б) чи є гомоцистеїн лише пасивним проміжним продуктом катаболізму метіоніну або біологічно високоактивною сполукою з специфічними метаболічними функціями, порушення яких може мати місце як за гіпергомцистеїнемії, так і внаслідок гіпогомцистеїнемічної терапії.

Список посилань

1. Заїчко, Н. В., Луцюк, М. Б., Григор'єва, Г. С., Конахович, Н. Ф., Артемчук, М. А. & Некрут, Д. О. (2012). Гіпергомцистеїнемія: медико-соціальні та фармацевтичні аспекти. *Фармацевтичний кур'єр*, 9, 30-35.
2. Луцюк, М. Б., Заїчко, Н. В., Григор'єва, Г. С., Конахович, Н. Ф., Артемчук, М. А., Пентюк, Н. О. ... Штат'юк, О. І. (2013). Синдром гіпергомцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування. *Рациональна фармакотерапія*, 4 (29), 55-60.
3. Луцюк, М. Б., Артемчук, М. А., Тертишна, О. В., Качула, С. О. & Балицька, О. П. (2015). Харчування та синдром гіпергомцистеїнемії. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 201-206.
4. Луцюк, М. Б., Заїчко, Н. В., Артемчук, М. А. & Некрут, Д. О. (2016). *Гомоцистеїнові парадокси. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм*, Матеріали ІХ Науково-практичної конференції. Тернопіль: (б.в.).
5. Пентюк, О. О., Луцюк, М. Б., Андрушко, І. І. & Постовітенко, К. П. (2003). Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології. *Український біохімічний журнал*, 75 (1), 5-17.
6. Abraham, J. M. & Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 77 (12), 911-918. doi:

- 10.3949/ccjm.77a.10036.
- Armitage, J. M., Bowman, L., Clarke, R. J., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., & Collins, R. (2010). Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*, 303 (24), 2486-2494. doi: 10.1001/jama.2010.840.
 - Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., Lonn, E., Armitage, J., Manson, J.E. ... Collins, R. (2010). Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch. Intern. Med.*, 170, 1622-1631. doi: 10.1001/archinternmed.2010.348.
 - Clarke, R., Bennett, D. A., Parish, S., Verhoef, P., D?tschklerk, M., Lathrop, M. ... Anand, S. S. (2012). Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med.*, 9 (2), e1001177. doi:10.1371/journal.pmed.1001177.
 - Gibson, J. B., Carson, N. A. & Neill, D.W. (1964). Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Pathol.*, 17, 427-437.
 - Homocysteine Studies Collaboration. (2002). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 288 (16), 2015-2022. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387654>.
 - Kothekar, M. A. (2007). Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J. Med. Sci.*, 61 (6), 361-371. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558103>.
 - Marti-Carvajal, A. J., Sola, I., Lathyris, D., Karakitsiou, D. E. & Simancas-Racines, D. (2013). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3.
 - McCully, K. S. (1996). Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.*, 2, 386.
 - Rajneesh Tripathi, Satyendra Tewari, Prabhat Kumar Singh, & Sarita Agarwal. (2010). Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India. *Genet. Mol. Biol.*, 33 (2), 224-228.
 - Renzhe Cui, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Shogo Kikuchi, Akiko Tamakoshi. (2010). Dietary Folate and Vitamin B6 and B12 Intake in Relation to Mortality From Cardiovascular Diseases. *Japan Collaborative Cohort Study. Stroke*, 41, 1285-1289. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578906>.
 - Smulders, Y. M. & Blom, H. J. (2011). The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.*, 34 (1), 93-99.
 - 1 Jing Wang, 1 Mei Yang, 2 Yan Shao, 1 Juning Liu, 1 Qianlan Wu, 1 Qinhua Xu, 1 Huiying Wang, 1 Xiuyu He, 1 Yunzhen Chen, 1 Rong Xu, 1 and Yun Wang 1 Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta analysis. *J. Diabetes Investig.* 2016.-7(4): 622-628.
 - Wald, D. S., Morris, J. K. & Wald, N. J. (2011). Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 6, e16473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016473>.
 - social and pharmaceutical aspects.]. *Farmatsevychnyi kurier - Pharmaceutical courier*, 9, 30-35.
 - Lutsiuk, M. B., Zaichko, N. V., Hryhorieva, H. S., Konakhovych, N. F., Artemchuk, M. A., Pentiuk, N. O. ... Shtatko, O. I. (2013). Syndrom hiperhomotsysteinemii: prychny vynyknennia, sposoby profilaktyky ta likuvannia. [Hyperhomocysteinemia syndrome: causes, methods of prevention and treatment]. *Racionalnaya farmakoterapiya - Rational pharmacotherapy*, 4 (29), 55-60.
 - Lutsiuk, M. B., Artemchuk, M. A., Tertyshna, O. V., Kachula, S. O. & Balytska, O. P. (2015). Kharchuvannia ta syndrom hiperhomotsysteinemii. [Nutrition and hyperhomocysteinemia syndrome]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 201-206.
 - Lutsiuk, M. B., Zaichko, N. V., Artemchuk, M. A. & Nekrut, D. O. (2016). Homotsysteinovi paradoksy. Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychnykh faktoriv na orhanizm, Materialy IX Naukovo-praktychnoi konferentsii. [Homocysteine paradoxes. Topical issues of pathology under the conditions of extraordinary factors on the organism, Materials of the IX Scientific and Practical Conference]. Ternopil: (b.v.) - Ternopil: (w.p.h.).
 - Pentiuk, O. O., Lutsiuk, M. B., Andrushko, I. I. & Postovitenko, K. P. (2003). Metabolizm homotsysteinu ta yoho rol v patolohii. [Metabolism of homocysteine and its role in pathology]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal - Ukrainian Biochemical Journal*, 75 (1), 5-17.
 - Abraham, J. M. & Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 77 (12), 911-918. doi: 10.3949/ccjm.77a.10036.
 - Armitage, J. M., Bowman, L., Clarke, R. J., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., & Collins, R. (2010). Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*, 303 (24), 2486-2494. doi: 10.1001/jama.2010.840.
 - Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., Lonn, E., Armitage, J., Manson, J. E. ... Collins, R. (2010). Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch. Intern. Med.*, 170, 1622-1631. doi: 10.1001/archinternmed.2010.348.
 - Clarke, R., Bennett, D. A., Parish, S., Verhoef, P., D?tschklerk, M., Lathrop, M. ... Anand, S. S. (2012). Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med.*, 9 (2), e1001177. doi:10.1371/journal.pmed.1001177.
 - Gibson, J. B., Carson, N. A. & Neill, D.W. (1964). Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Pathol.*, 17, 427-437.
 - Homocysteine Studies Collaboration. (2002). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 288 (16), 2015-2022. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387654>.
 - Kothekar, M. A. (2007). Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J. Med. Sci.*, 61 (6), 361-371. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558103>.
 - Marti-Carvajal, A. J., Sola, I., Lathyris, D., Karakitsiou, D. E. & Simancas-Racines, D. (2013). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3.

References

- Zaichko, N. V., Lutsiuk, M. B., Hryhorieva, H. S., Konakhovych, N. F., Artemchuk, M. A. & Nekrut, D. O. (2012). Hiperhomotsysteinemii: medyko-sotsialni ta farmatsevychni aspekty. [Hyperhomocysteinemia: medical-

14. McCully, K. S. (1996). Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.*, 2, 386.
15. Rajneesh Tripathi, Satyendra Tewari, Prabhat Kumar Singh, & Sarita Agarwal. (2010). Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India. *Genet. Mol. Biol.*, 33 (2), 224-228.
16. Renzhe Cui, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Shogo Kikuchi, Akiko Tamakoshi. (2010). Dietary Folate and Vitamin B6 and B12 Intake in Relation to Mortality From Cardiovascular Diseases. Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 41, 1285-1289. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578906>.
17. Smulders, Y. M. & Blom, H. J. (2011). The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.*, 34 (1), 93-99.
18. Gong, T., Wang, J., Yang, M., Shao, Y., Liu, J., Wu, Q. ... Wang, Y. (2016). Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta analysis. *J. Diabetes Investig.*, 7 (4), 622-628. doi: 10.1111/jdi.12460.
19. Wald, D. S., Morris, J. K. & Wald, N. J. (2011). Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 6, e16473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016473>.

Заїчко Н.В., Некрут Д.А., Луцюк Н.Б., Артемчук М.А
АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ГОМОЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТИВОРЕЧИЙ

Аннотация. Наличие противоречивых данных в литературе и отсутствие убедительных доказательств причин гиперцистеинемии (ГЦ), связанных с заболеваниями, дают противоположные взгляды на практическое значение высокого уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме пациентов. Статья написана с целью проведения теоретического анализа неоднозначных, иногда парадоксальных данных по проблеме ГЦ на примере ее ассоциации с сердечно-сосудистой патологией (ССП). Сформулированы следующие парадоксы. Первый парадокс: в части клинических работ не обнаружено связи между умеренной ГЦ и риском СПП. Второй парадокс: назначение пациентам витаминов В6, В9, В12 для профилактики и лечения СПП приводит к значительному снижению уровня ГЦ, но не всегда сопровождается уменьшением количества сердечно-сосудистых событий. Третий парадокс: до сих пор не обнаружены механизмы возникновения ГЦ у лиц с СПП или другими болезнями, которые коррелируют с уровнем ГЦ. Исключения составляют лишь случаи наличия у этих лиц недостаточности витаминов В6, В9, В12, принимающих участие в обмене ГЦ, или врожденных дефектов ферментов метаболизма ГЦ. Четвертый парадокс: в противоположность противоречивым клиническим исследованиям, результаты экспериментальных работ практически однозначны - искусственная ГЦ патогенетически связана с развитием СПП и других видов ассоциированной с ней патологии. Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о существовании противоречивых взглядов, особенно клиницистов, о роли ГЦ в формировании патологии сердечно-сосудистой системы и пользы гипогомоцистеинемической терапии. Мы считаем, что определенное значение для объяснения противоречий будут иметь целенаправленные исследования по следующим направлениям: а) является повышенный уровень гомоцистеина причиной, маркером или следствием сердечно-сосудистых заболеваний и б) является гомоцистеин только пассивным промежуточным продуктом катаболизма метионина или биологически высокоактивным соединением со специфическими метаболическими функциями, нарушение которых может иметь место как при гипергомоцистеинемии, так и вследствие гипогомоцистеинемической терапии.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистая патология, терапия витаминами В6, В9, В12.

Zaichko N.V., Nekrut D.O., Lutsyuk M.B., Artemchuk M.A
ANALYSIS OF SOME HOMOCYSTEINE CONTRADICTIONS

Annotation. The existence of contradictory data in the literature and the lack of convincing evidence of the causes of hyperhomocysteinemia syndrome (HHC) associated with the disease give opposing views to the practical significance of high levels of homocysteine (HC) in plasma in patients. The article is written for the aim of having theoretical analysis of ambiguous, sometimes paradoxical data, on the problem of HHC, on the example of its association with cardiovascular pathology (CVP). The following paradoxes are formulated. The first paradox: in the part of clinical work, there was no link between moderate HHC and the risk of CVP. The second paradox: the prescription of vitamin B6, B9, B12 to patients for the prevention and treatment of CVP is usually accompanied by a significant reduction in the level of HC in plasma, but is not always realized by a decrease in the number of cardiovascular events. The third paradox: the mechanisms of the occurrence of HHC have not yet been identified in people with CVP or other diseases that correlate with the level of HC. Exceptions are only cases of these people having insufficient vitamins B6, B9, B12 taking part in the exchange of HC, or congenital defects of enzymes metabolism HC. The fourth paradox: in contrast to controversial clinical research, the results of experimental work are virtually unequivocal - artificial HHC pathogenetically associated with the development of CVP and other types of associated pathology. Thus, analysis of literary sources suggests the existence of opposing opinions, especially clinicians, about the role of HHC in the formation of cardiovascular pathology and the benefits of hypohomocysteinemic therapy. We believe that a definite value for the explanation of the contradictions will be focused research in the following areas: a) whether an increased level of HC is a cause, marker or consequence of cardiovascular disease; and b) whether HC is only a passive intermediate catabolism product of methionine or a biologically active compound with specific metabolic functions, the violation of which may take place both in the HHC, as well as due to hypohomocysteinemic therapy.

Keywords: hyperhomocysteinemia, cardiovascular pathology, therapy with vitamins B6, B9, B12.