

## ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

Хайитова Д.М.

Азиатский международный университет  
Ассистент кафедры клинических предметов.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13839712>

**Аннотация.** В последние годы появляются сообщения о роли в невынашивании беременности гипергомоцистеинемии - состояния при котором в крови отмечается повышение уровня естественного метаболита - гомоцистеина.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, невынашивание беременности, гомоцистеин, тромбоваскулярная болезнь.

### HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN EARLY PREGNANCY LOSS

**Abstract.** In recent years, reports have appeared about the role of hyperhomocysteinemia in miscarriage - a condition in which there is an increase in the level of a natural metabolite - homocysteine - in the blood.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, miscarriage, homocysteine, thrombovascular disease.

Гомоцистеин является продуктом превращения метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот и представляет из себя серосодержащую аминокислоту. Из гомоцистеина в дальнейшем может образовываться другая аминокислота, цистеин, не являющаяся незаменимой. Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. Гомоцистеин быстро разрушается или при участии фолиевой кислоты и витамина В12 или при участии витамина В6. В физиологических условиях единственным источником гомоцистеина в организме является превращение метионина. Избыток накопившегося в организме гомоцистеина может превращаться в метионин. При функциональной недостаточности внутриклеточных механизмов разрушения гомоцистеина эта аминокислота накапливается в кровотоке. Кофакторами ферментов метаболических путей метионина в организме выступают витамины, самыми важными из которых являются фолиевая кислота, пиридоксин (вит. В6) и цианкобаламин (вит. В12).

После своего образования, гомоцистеин может быть превращен путём реметилирования в метионин, и путём транссульфурации в цистатионин и далее в цистеин.

Реметилирование катализируется метионинсинтетазой, которая, использует 5-

метилтетрагидрофолат как донора метильной группы совместно с естественным кофактором - цианкобаламином (Вит. В12). Отдав свою метильную группу для образования метионина 5-метилтетрагидро-фолат превращается в тетрагидрофолат, который в последствии, при реакции с серином, в присутствии глицина, становится 5,10-метилтетрагидрофолатом. В дальнейшем, 5,10 -метилтетрагидрофолат редуцируется до 5 -метилтетрагидрофолата в необратимой реакции, катализируемой метилтетрагидрофолат-редуктазой (МТГФР).

Альтернативный путь реметилирования гомоцистеина осуществляется с помощью бетаина, который отдаёт ему свою метильную группу в реакции катализируемой В12-независимой метилтрансферазой - бетаингомоцистеинметилтрансферазой (БГМТ).

Реакция с 5-метилтетрагидрофолатом имеет место во всех тканях, в то время как реакция с бетаином в основном осуществляется в печени, в зависимости от содержания холина в рационе. Поэтому вероятно, что вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способно осуществлять значительную переработку гомоцистеина, в результате этого при врождённых и приобретённых повреждениях В12 фолатзависимых путей реметилирования, альтернативный путь превращения гомоцистеина в метионин не корректирует создавшейся гипергомоцистеинемии. Приём бетаина пациентами улучшает их клиническое состояние. Значительная часть метионина затем активируется АТФ и метионинаденозилтрансферазой и образуется S-аденозилметионин (SAM), который является универсальным донором метильной группы для целого ряда акцепторов (норадреналин, гуанидинацетат, глицин, нуклеиновые кислоты, гормоны и др.). Побочным продуктом этих реакций метилирования является SAM -S-аденозилмоноцистеин, впоследствии гидролизующийся SAM-гидролазой. За счёт этого идёт регенерация гомоцистеина, и он становится способным начать новый цикл передачи метильной группы.

Альтернативно, при наличии избытка метионина или если требуется образование цистеина, гомоцистеин путём транссульфурации и при участии серина превращается в цистатионин; скорость его превращения регулируется цистатион-бета-синтетазой (ЦБС). Цистатион затем гидролизуется цистатион-гамма-лиазой с образованием альфа-кетобутирата и цистеина. Реакция происходит в присутствии Вит. В6. Избыток цистеина окисляется в таурин и неорганические сульфаты или экскретируется с мочой.

Таким образом, в процессе трансульфурации эффективно катаболизируется избыток гомоцистеина, не востребованный для переноса метильной группы и являющийся источником сульфата для синтеза гепарина, гепарансульфата и хондроитилсульфата.

Одну из основных ролей в регуляции потока гомоцистеина играет SAM (S-

аденозилметионин), который направляет его на реметилирование или транссульфурации путём взаимодействия с МТГФР, БГМТ, ЦБС. Когда внутриклеточная концентрация SAM высока, ЦБС адекватно активируется, и ГЦ подвергается транссульфурации. И наоборот, оба пути реметилирования ингибируются SAM. За счёт реакции реметилирования и транссульфурации поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации гомоцистеина, являющегося, потенциально цитотоксичной, серосодержащей аминокислотой. Нарушения этих реакций приводят к выходу и накоплению гомоцистеина в крови, а также в межтканевых жидкостях. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Для защиты клетки от повреждающего действия гомоцистеина существуют специальные механизмы выведения его за пределы клетки в кровь. Гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. В случае появления избытка гомоцистеина в организме, он начинает накапливаться в крови, и основным местом его повреждающего действия становится внутренняя поверхность сосудов.

Гомоцистеин является метаболитом, оказывающим одновременно атеросклеротическое и тромбоваскулярное действие. Его присутствие в крови в современной мировой литературе называют не иначе, как независимый фактор риска тромбоваскулярной болезни, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8-10 мкмоль/л

В настоящее время проводятся исследования, изучающие механизмы атерогенного и тромбогенного действия гомоцистеина. Большинство данных по этому вопросу основано на моделях *in vitro* с использованием высоких концентраций аминокислоты (от 1 до 10 мМ, что в 10 - 100 раз выше концентрации гомоцистеина в плазме при тяжёлой гипергомоцистеинемии). На основании данных некоторых исследователей, гомоцистеин способен непосредственно повреждать клетки в исследованиях *in vitro*, в то время, как другие авторы описывают комплексы биохимических реакций внутри клетки, запускаемых гомоцистеином. *In vivo* исследования у людей ограничиваются, как правило, лицами страдающими тяжёлой гипергомоцистеинемией и гомоцистеинурией.

В плазме гомоцистеин находится в 4-х формах: примерно 1% циркулирует в виде свободного тиола; 70-80% связано дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно альбумином; а оставшиеся 20-30% комбинируются друг с другом, образуя димер гомоцистеина, или с другими тиолами, имеющими в своём составе цистеин, образуя смешанный дисульфид гомоцистеин - цистеина. Термин «общий гомоцистеин плазмы (или сыворотки)» относится к пулу всех 4-х форм гомоцистеина<sup>1</sup>.

Международная норма 8 - 10 мкг/л; тенденция к гипергомоцистеинемии (mild) 10-15 мкг/л и гипергомоцистеинемия выше 15 мкг/л. Лёгкая степень гипергомоцистеинемии от 15 до 30 мкг/л, средняя степень гипергомоцистеинемии от 30 до 50 мкг/л и тяжёлая степень гипергомоцистеинемии выше 50 мкг/л. Тяжёлая степень гипергомоцистеинемии встречается достаточно редко, в то время как умеренное увеличение его содержания может отмечаться в популяции в 5-7% случаев.

Повышение плазменного гомоцистеина впервые было связано с возникновением сосудистых заболеваний после первых публикаций, описывающих классическую гипергомоцистеинемию у детей в-1964 г. Gerritsen и Waisman первыми сообщили о фатальном тромбозе лёгочной артерии у ребёнка возрастом один год.

С данным веществом связывают возникновение сердечнососудистых заболеваний (атеросклероза, коронарного тромбоза и др.), болезни Альцгеймера . Результаты проспективных эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска развития инфаркта миокарда и смерти у лиц с повышенным содержанием гомоцистеина. Увеличение концентрации этой аминокислоты в крови (более 22 мкм/л) связано с четырёхкратным повышением риска развития тромбоза глубоких вен. У мужчин с уровнем гомоцистеина всего на 12% превышающим норму, наблюдается тройное увеличение риска сердечного приступа. 10 % риска коронарной болезни сердца в общей популяции может быть связано с гипергомоцистеинемией.

## REFERENCES

1. Gilbert G.L. Infections in pregnant women. Med J Aust 2002; 176: 229– 236. <https://www.mja.com.au/journal/2002/176/5/1-infections-pregnant-women>;
2. Palasanthiran P, Starr M, Jones C, Giles M; editors. Management of perinatal infections. Sydney: Australasian Society for Infectious Diseases, 2014.
3. Public Health Laboratory Network. Laboratory case definitions for diagnosis of communicable diseases. Canberra: Commonwealth of Australia, 2017.
4. LeBaron C.W., Forghani B, Beck C, et al. Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. J Infect Dis 2009; 199: 552– 560.
5. Best J.M. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12: 182– 192.
6. Cradock-Watson J.E., Ridehalgh MK, Anderson MJ, Pattison JR. Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy. J Hyg (Lond) 1981; 87: 147– 154.

7. Ahn K.H., Park YJ, Hong SC, et al. Congenital varicella syndrome: a systematic review. J. Obstet. Gynaecol 2016; 36: 563– 566.
8. Gilbert G.L. Parvovirus B19 infection and its significance in pregnancy. Commun Dis. Intel.l 2000; 24 (Suppl): 69– 71.
9. Bascietto F., Liberati M, Murgano D, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52: 569–
10. Tuksanova, D. I. (2019). Osobennosti sostoyanie parametrov gomeostaza i kardiogemodinamiki u zhenshchin s fiziologicheskim techeniem beremennosti. Novyj den' v medicine-Tibbiyotda yangi kun-2019, 1(25), 159-163.
11. Tuksanova, D. I. (2019). Features of the state of parameters of homeostasis and cardiodynamics in women with the physiological course of pregnancy. Tibbietda yangi kun.Tashkent, (1), 25.
12. Zaripova D.Ya., Tuksanova D.I., Negmatullaeva M.N. Osobennosti techeniya perimenopauzal'nogo perekhoda zhenshchin s ozhireniem. Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'ya. № 1-2.2020 Str.39-42.– 66.