DOI: 10.26693/jmbs08.01.014
УДК 616.13/.14+616.16)]-002-07 [616.153.96:577.112.386]-07
Виноградова О. М.[1], Мінько Л. Ю.[1], Слаба О. М.[1], Дирик В. Т.[1], Вихтюк Т. І.[1], Батіг В. М.[2]

ГОМОЦИСТЕЇН ЯК БІОМАРКЕР СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
[2]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою дослідження став аналіз фахових джерел літератури, присвячених впливу гомоцистеїну на розвиток судинних розладів. Розглянуто роль гомоцистеїну як біомаркера судинної патології.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Здійснено аналіз фахової літератури (47 джерел) за допомогою інформаціїї у науково-метричних базах MEDLINE/PubMed, Scopus та Google Scholar.

Результати досліджень. Гомоцистеїнемія – патологічний стан, що асоціюється з досить серйозними наслідками для організму; здебільшого страждає ендотелій судин: розвиваються системна ендотеліальна дисфункція (в т. ч. порушення синтезу й обміну ендотелійрелаксуючого фактору – оксиду азоту), оксидативний стрес, відбуваються активація агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляція (внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану А2). Поширеність гіпергомоцистеїнемії в Україні є досить високою і сягає 10 % серед здорових дорослих, 2 % серед юнаків та підлітків, від 13 % до 43 % – у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Розповсюдженим серед населення України є і поліморфізм С677Т гену метилентетрагідрофолатредуктази – 40,7 %. Дослідники вважають, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним і модифікованим фактором ризику судинної патології.

Висновки. Гомоцистеїн визнано одним з біомаркерів судинної патології. Основними механізмами ураження судин при гіпергомоцистеїнемії науковці вважають активацію оксидативного стресу, ушкодження ендотелію, стимуляцію проліферації гладком'язових клітин, прозапальні ефекти. Описані патологічні зміни супроводжуються порушенням регуляції судинного тонусу здебільшого через зниження синтезу оксиду азоту. Незбалансований синтез оксиду азоту зумовлює і потенціює окислювальний стрес, процеси атеротромбогенезу. У фаховій літературі представлено достатньо наукових даних, які переконливо засвідчують роль гомоцистеїну у розвитку кардіоваскулярної та неврологічної патології. Проте зустрічається невелика кількість досліджень, присвячених взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та захворювань пародонта, а також не у повній мірі розкриті патогенетичні механізми впливу гіпергомоцистеїнемії на розвиток судинних розладів при коронавірусній хворобі.

Ключові слова: гомоцистеїн, біомаркер, судинна патологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Протягом останніх років увагу науковців та практичних лікарів різних спеціальностей привернув прозапальний маркер гомоцистеїн з огляду на його вплив у розвитку коморбідної патології. Відомо, що високі рівні гомоцистеїну є цитотоксичними, особливо для ендотеліальних клітин [1]. Токсична дія гіпергомоцистеїнемії на клітини та тканини організму реалізується через різноманітні біохімічні та патофізіологічні механізми: оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, гіпометилювання, гомоцистеїнування білків тощо. Дослідження останнього десятиріччя показали, що поширеність гіпергомоцистеїнемії в Україні є досить високою і сягає 10 % серед здорових дорослих, 2 % серед юнаків та підлітків, від 13 % до 43 % – у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Розповсюдженим серед населення України є і поліморфізм С677Т гену метилентетрагідрофолатредуктази – 40,7 % [2, 3]. Дослідники вважають, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним модифікованим фактором ризику судинної патології.

Мета дослідження – аналіз фахових джерел літератури, присвячених впливу гомоцистеїну на розвиток судинних розладів. Розглянуто роль гомоцистеїну як біомаркера судинної патології.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Здійснено аналіз фахової літератури (47 джерел) за допомогою інформаціїї

у науково-метричних базах MEDLINE/PubMed, Scopus та Google Scholar.

Результати дослідження. Гомоцистеїн - сірковмісна амінокислота, основний проміжний продукт перетворення метіоніну (незамінної амінокислоти, джерелом якої є білки тваринного походження) на цистеїн. Гомоцистеїн є частиною фолатного та метіонінового метаболічних циклів. Ця амінокислота утворюється в результаті метаболізму метіоніну за участі ціанокобаламіну та фолієвої кислоти. Він не міститься в продуктах харчування, тому єдиним його джерелом в організмі людини є амінокислота метіонін. Метаболізм гомоцистеїну відбувається двома шляхами: реметилювання та транссульфування. На шляху транссульфування утилізуються основні кількості гомоцистеїну, при цьому він перетворюється на амінокислоту цистеїн за участі піридоксальфосфат-залежних ферментів – цистатіонін-γ-ліази та цистатіонінβсинтази. Під час реметилювання гомоцистеїн перетворюється у метіонін за участі метіонінсинтази, де використовується 5-метилтетрагідрофолат як донор метильної групи. Останній утворюється в реакції відновлення 5, 10- метилентетрагідрофолату, каталізованій метилентетрагідрофолатредуктазою. Альтернативний шлях утворення метіоніну полягає в транспорті метильної групи бетаїну на гомоцистеїн за участю ферменту бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази. Координація шляхів реметилювання та транссульфування гомоцистеїну здійснюється за участі S-аденозилметіоніну, який інгібує метилентетрагідрофолатредуктазу, бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазу та активує цистатіонін-β-синтазу. Незначна кількість реметилювання гомоцистеїну відбувається альтернативним шляхом, у якому донором метильних груп виступає бетаїн [4].

У плазмі гомоцистеїн знаходиться в декількох формах: вільний гомоцистеїн (швидко окислюється в умовах нормального pH; присутній в плазмі в кількості менше 0,3 нмоль/л); гомоцистеїн (дві молекули гомоцистеїну, з'єднані дисульфідним зв'язком, окиснена фракція представлена цистеїнгомоцистеїном; складає близько 20-30% загального гомоцистеїну плазми); решта 70-80% гомоцистеїну знаходиться у зв'язаному з білками плазми стані [5].

Забір зразка для визначення гомоцистеїну у біологічних рідинах має певні особливості. Його рекомендовано проводити після голодування пацієнта протягом 8-12 годин. Плазму або сироватку слід відокремити протягом 1 години після забору, оскільки після венепункції гомоцистеїн продовжує виділятись із еритроцитів, його рівень зростає на 1 ммоль/л щогодини. Стабільність зразка зберігається протягом 1 години при кімнатній температурі, 1 тиждень при зберіганні в холодильнику та 3 місяці – у замороженому стані. Рівень гомоцистеїну може бути підвищеним на 10% протягом 6-8 годин після споживання багатої на білок тваринного походження їжі. Референтні значення нормального вмісту гомоцистеїну у сироватці крові знаходяться у межах 4-14 ммоль/л (<15 ммоль/л). Рівень 15-30 ммоль/л вважається незначно підвищеним, 30-60 ммоль/л – помірно підвищеним, при >60 ммоль/л – значно підвищеним [6, 7].

Підвищення гомоцистеїну в плазмі та сечі характерне для гомоцистеїнурії – рідкісного вродженого аутосомно-рецесивного захворювання, яке виникає внаслідок дефіциту цистатіонін-β-синтази та дефектів реметилювання гомоцистеїну (порушення утворення метилкобаламіну, дефіцит метилентетрагідрофолатредуктази), а також генетичних дефектів коферментів (вітамінів B6, B12 та фолату) та їх нутритивного дефіциту. Гомоцистеїнурія виникає з частотою від 1:50.000 до 1:200.000. Хворі виділяють велику кількість гомоцистеїну з сечею та мають значно підвищений рівень цієї амінокислоти у плазмі крові (50-500 ммоль/л). Клінічними ознаками гомоцистеїнурії є дислокація кришталика, марфаноїдний зовнішній вигляд, розумова відсталість, судоми, скелетні аномалії (вальгусна деформація колінних суглобів, кілеподібна або воронкоподібна деформація грудної клітки), ранній розвиток атеросклерозу та артеріальні/венозні тромбози. Лікування гомоцистеїнурії складається з призначення B6, за відсутності ефекту у протокол лікування вводять фолієву кислоту та вітамін B12. У пацієнтів з нечутливою до піридоксину формою захворювання сапліментація бетаїном та дієта зі зниженим вмістом метіоніну допомагає знизити рівень гомоцистеїну [8, 9].

Гомоцистеїнемія – патологічний стан, що асоціюється з досить серйозними наслідками для організму; здебільшого страждає ендотелій судин: розвиваються системна ендотеліальна дисфункція (в т. ч. порушення синтезу й обміну ендотелійрелаксуючого фактору – оксиду азоту), оксидативний стрес, відбуваються активація агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляція (внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану A2) [10].

Існує низка причин, які зумовлюють розвиток гіпергомоцистеїнемії.

Одним з факторів підвищення гомоцистеїну у плазмі крові є дефіцит фолієвої кислоти. Фолієва кислота належить до вітамінів групи B (B9) і надходить до організму з їжею. Після всмоктування в кишківнику вона потрапляє до портального кровообігу та поглинається печінкою, яка є основним регулятором гомеостазу фолатів. У плазмі крові до 40% фолатів зв'язуються з білками-носіями:

альбуміном і трансферином. У клітинах організму фолієва кислота за допомогою NADPH-H+-залежних ферментів відновлюється у активну форму – 5-метилтетрагідрофолієву кислоту [11, 12].

Високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолату) необхідні для забезпечення реакції реметилювання надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR) [13]. З метою перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфурування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза. Науковцями також простежені генетичні детермінанти розвитку гіпергомоцистеїнемії. Причиною може служити мутація гена MTHFR, блокуючого білок, який виступає в якості ферменту в процесі перетворення гомоцистеїну з метіоніну [14, 15, 16, 17].

Незалежно від походження гіпергомоцистеїнемії механізм її розвитку полягає, насамперед, у зниженні активності реакції реметилювання, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну, забезпечуючи подальшу передачу метилової групи для здійснення численних реакцій обміну. За функціональної недостатності 5-метилтетрагідрофолату гомоцистеїн починає накопичуватися в клітині та виводитися в міжклітинний простір і плазму крові. Через низьку швидкість виведення гомоцистеїну нирками його концентрація в крові поступово наростає [18, 19]. Зазвичай, додаткове призначення добавок фолієвої кислоти дозволяє внормувати цей стан [20].

Підвищення рівня гомоцистеїну у сироватці крові також може свідчити про нездоровий спосіб життя та нераціональне харчування пацієнта. Згідно результатів дослідження Guieu R. та співавт., особами з підвищеними рівнями гомоцистеїну у плазмі крові, частіше були чоловіки старшого віку, які мали високий систолічний артеріальний тиск, нижчу швидкість клубочкової фільтрації, цукровий діабет, підвищені рівні загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності, приймали антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати. Саме в них частіше діагностували кальцифікацію коронарних артерій, аортального клапану та кільця мітрального клапану [21].

Іншими причинами гіпергомоцистеїнемії є паління, вживання великої кількості кави, прийом деяких лікарських засобів (оральні контрацептиви, ізоніазид, метформін, метотрексат, циклосерин, азотистий окис, тіазидні діуретики, еуфілін). Також фактором ризику підвищеного рівня гомоцистеїну є супутня соматична патологія: цукровий діабет, метаболічний синдром, псоріаз, захворювання щитовидної залози, онкологічні захворювання, синдром мальабсорбції та порушення всмоктування вітамінів [22, 23, 24].

Основними механізмами ураження судин при гомоцистеїнемії науковці вважають активацію оксидативного стресу (внаслідок пригнічення активності ферментів-інгібіторів перекисного окислення ліпідів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), ушкодження ендотелію, стимуляцію проліферації гладком'язових клітин, прозапальні ефекти. Описані патологічні зміни супроводжуються порушенням регуляції судинного тонусу здебільшого через зниження синтезу оксиду азоту. Незбалансований синтез оксиду азоту зумовлює і потенціює окислювальний стрес, процеси атеротромбогенезу. Також ендотеліальна дисфункція пов'язана з гіпертензією, ішемічно-реперфузійними ураженнями, цукровим діабетом і нейродегенеративними процесами [25, 26].

Перекисне окиснення спричиняє зменшення гідрофобності ліпідів, змінює їхню конформацію. Недостатність метилових груп супроводжується порушенням синтезу білкової компоненти ліпопротеїнів і може бути причиною превалювання в мембранах та міжклітинному просторі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також ліпопротеїдів дуже низької щільності, що також сприяє прогресуванню атеросклерозу [27].

Дані великої кількості фахових джерел засвідчують, що гомоцистеїн є незалежним фактором ризику та маркером серцево-судинної патології. Згідно даних Paganelli F. відомо, що навіть незначне підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові асоціюється зі зростанням частоти розвитку інфаркту міокарда незалежно від інших факторів ризику ішемічної хвороби серця [28]. Wu H. та співавт. проаналізували зв'язок між гомоцистеїнемією та гіпертонією у дорослого населення Китаю. Згідно їх досліджень, особи із підвищеним артеріальним тиском продемонстрували більшу поширеність гомоцистеїнемії порівняно з особами без діагностованих кардіоваскулярних захворювань [29]. З ними узгоджуються дані авторів Veeranki S. та ін. [30]. Клінічні дослідження свідчать про зв'язок між підвищенням рівня гомоцистеїну та ризиком ішемічного інсульту. Zhang T. та співавт. провели систематичний аналіз досліджень, у яких вивчався ризик ішемічного інсульту в дорослій популяції з визначеними рівнями гомоцистеїну. Очевидне збільшення ризику ішемічного інсульту спостерігалося у тих випадках, коли рівнень гомоцистеїну перевищував референтне значення 15 мкмоль/л. Результати цього дослідження свідчать про очевидний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та ішемічним інсультом [31]. Никоненко О.С. із співавт. у результаті морфологічних досліджень дійшли до висновку, що гіпергомоцистеїнемія та гіповітаміноз вітаміну D є незлежними предикторами розвитку захворювань серцево-судинної системи та

шкідливо впливають на стінку судин, створюючи умови для прогресування атеросклерозу. Дані їх роботи свідчать, що чим вищий рівень гомоцистеїну, тим більш виражена гіпертрофія всіх шарів судинної стінки незалежно від рівня вітаміну D; а пацієнти з вираженою гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D мають більш виражену запальну реакцію стінки аорти [32].

Виникнення неврологічних захворювань, таких як хвороби Альцгеймера та Паркінсона, також пов'язують з гіпергомоцистеїнемією. Високі рівні гомоцистеїну можуть зумовлювати зростання ризику деменції, пов'язаної з хворобою Паркінсона, судинної деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів із розсіяним склерозом [33, 34, 35].

Таким чином, можна стверджувати, що гіпергомоцистеїнемія є незалежною модифікованою детермінантою кардіоваскулярної патології та захворювань нервової системи. Навіть помірне зростання рівня гомоцистеїну в плазмі крові може суттєво збільшувати ймовірність зазначених станів.

Цікавою, проте досить обмеженою у фахових джерелах, є інформація про взаємозв'язок гомоцистеїну та COVID-19. Наприкінці 2019 року світ стикнувся із страшною епідемією - COVID-19, яка і наразі становить гостру наукову, медичну та соціальну проблему. Коронавірусна хвороба – це небезпечне для життя вірусне захворювання, яке характеризується тривалим тромботичним станом. Складність COVID-19, викликаного SARSCoV-2, полягає в непередбачуваному клінічному перебізі захворювання, яке може швидко прогресувати, викликаючи важкі та фатальні ускладнення. Дані Umakanthan S. та співавт. свідчать, що причиною ураження органів у важкохворих на COVID-19 є процеси запалення стінок судин, викликані активацією низки прозапальних реакцій, активацією системи комплементу та прозапальних цитокінів, так званим «цитокіновим штормом» [36]. Останні дослідження продемонстрували, що ураження, пов'язані з васкулітом, призводять до патологічного процесу у легенях та розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, який відіграє провідну роль в подальшому ураженні серцево-судинної системи, головного мозку, важкість яких неможливо спрогнозувати за допомогою стандартних лабораторних досліджень [37, 38, 39]. Гомоцистеїн названий вченими одним з потенційно нових біомаркерів, які дозволяють визначити ризик розвитку важкого перебігу COVID-19 у пацієнтів. Його вважають специфічним показником прогнозування розвитку тяжких легеневих та серцево-судинних ускладнень [40, 41].

У науковій літературі останніх років зустрічаються праці, присвячені пошуку кореляційних зв'язків між гомоцистеїнемією та стоматологічними захворюваннями [42, 43, 44]. Так, у дослідженні Stanisic D. та співавт. продемонстровано, що деструктивний процес у кортикальній альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті тісно пов'язаний з гомоцистеїнемією. Авторами було здійснено експериментальне дослідження: проведено гістологію та гістоморфометрію нижньої щелепи піддослідних щурів з аналізом експресії генів, також вивчався рівень проангіогенних білків та металопротеїназ. Висновки даної роботи продемонстрували прямий зв'язок між пародонтитом та підвищеним рівнем гомоцистеїну, тим самим припускаючи існування рушійних факторів захворювання підчас гіпергомоцистеїнемічного стану [45]. Метою роботи Keceli HG та співавт. була оцінка клінічних та біохімічних ефектів додаткового системного прийому фолієвої кислоти у комплексі із скейлінгом та поліруванням кореня за методикою SRP при лікуванні генералізованого пародонтиту. Допоміжний прийом вітаміну B9 призвів до зниження прозапальних біомаркерів – гомоцистеїну та С-реактивного білка у ротовій рідині, що позитивно відобразилось на покращенні клінічних пародонтальних показників [46]. Кутельмах О.І. у літературному огляді досліджував взаємозв'язок між гомоцистеїном, вітаміном D та розвитком стоматологічних захворювань. Згідно отриманих даних, недостатність вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія викликають в організмі метаболічні відхилення, які є можливою причиною низки захворювань органів ротової порожнини. Вплив змін у статусі вітаміну D на стоматологічну патологію, на думку автора, пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, зокрема генетичного походження, а також пригніченням процесів імунітету. Вплив гіпергомоцистеїнемії на патогенез захворювань органів ротової порожнини може бути пов'язаний із дисрегуляцією генетичних процесів, оксидативним стресом, остеопорозом та ендотеліальною дисфункцією, що характерні для цього стану [47].

Висновки. Гомоцистеїн визнано одним з біомаркерів судинної патології. Основними механізмами ураження судин при гіпергомоцистеїнемії науковці вважають активацію оксидативного стресу, ушкодження ендотелію, стимуляцію проліферації гладком'язових клітин, прозапальні ефекти. Описані патологічні зміни супроводжуються порушенням регуляції судинного тонусу здебільшого через зниження синтезу оксиду азоту. Незбалансований синтез оксиду азоту зумовлює і потенціює окислювальний стрес, процеси атеротромбогенезу. Також ендотеліальна дисфункція пов'язана з гіпертензією, ішемічно-реперфузійними ураженнями, цукровим діабетом і нейродегенеративними процесами. У фаховій літературі представлено достатньо наукових даних, які переконливо засвідчують роль

гомоцистеїну у розвитку кардіоваскулярної та неврологічної патології. Проте зустрічається невелика кількість досліджень, присвячених взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та захворювань пародонта, а також не у повній мірі розкриті патогенетичні механізми впливу гіпергомоцистеїнемії на розвиток судинних розладів при коронавірусній хворобі.

Перспективи подальших досліджень. Після аналізу фахової літератури щодо патогенетичних ланок впливу гомоцистеїну на розвиток судинної патології, у подальшому планується дослідження рівня гомоцистеїну у ротовій рідині та плазмі крові хворих із патологією пародонта.

References

1. Perła-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007;32(4):561-572. PMID: 17285228. doi: 10.1007/s00726-006-0432-9
2. Pentyuk NO, Kharchenko NV. Vplyv hiperhomotsysteyinemiyi ta asotsiyovanykh z neyu metabolichnykh porushen na prohresuvannya fibrozu pechinky u khvorykh na khronichni hepatyty [The influence of hyperhomocysteinemia and associated metabolic disorders on the progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis]. *Suchasna hastroenterolohiya*. 2010;5:26-32. [Ukrainian]
3. Nykonenko OS, Chmul KO, Nykonenko AO, Osaulenko VV, Efimenko NF. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye Med J*. 2018;20(1):31-5. doi: 10.14739/23101210.2018.1.121880
4. Shevchuk SV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Bezsmertna HV, Bezsmertnyi YO, Kurylenko IV, et al. The relationship between homocysteine level and vitamins B12, B9 and B6 status in patients with chronic kidney disease. *Wiad Lek.* 2019;72(4):532-538. PMID: 31055527. doi: 10.36740/WLek201904105
5. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):555-604. PMID: 30427275. doi: 10.1152/physrev.00003.2018
6. Amores-Sánchez MI, Medina MA. Methods for the determination of plasma total homocysteine: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Mar;38(3):199-204. PMID: 10905754. doi: 10.1515/CCLM.2000.028
7. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem.* 1993 Sep;39(9):1764-79. PMID: 8375046. doi: 10.1093/clinchem/39.9.1764
8. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region. *Genes (Basel).* 2020 Mar 20;11(3):330. PMID: 32245022. PMCID: PMC7140887. doi: 10.3390/genes11030330
9. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Jun;8(6):e1214. PMID: 32232970. PMCID: PMC7284035. doi: 10.1002/mgg3.1214
10. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. PMID: 29532755. doi: 10.2174/0929867325666180313105949
11. Rahhal-Ortuño M, Fernández-Santodomingo AS, Marín-Payá E, Aguilar-González M, Villena-Alvarado CK, Ramos-González L. Hyperhomocysteinemia and low folate levels as the only risk factors in pseudo-Foster Kennedy syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 2021 Jun;44(6):e353-e356. PMID: 33608175. doi: 10.1016/j.jfo.2020.09.014
12. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4149-4164 PMID: 32845472. PMCID: PMC7497502. doi: 10.1007/s12325-020-01474-z
13. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, et al. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients*. 2019 Feb 13;11(2):383. PMID: 30781775. PMCID: PMC6413093. doi: 10.3390/nu11020383
14. Antunes LA, Machado CM, Couto AC, Lopes LB, Sena FC, Abreu FV, et al. A polymorphism in the MTRR gene is associated with early childhood caries and underweight. *Caries Res.* 2017;51(2):102-8. PMID: 28118645. doi: 10.1159/000451037
15. Coppedè F, Stoccoro A, Tannorella P, Migliore L. Plasma Homocysteine and Polymorphisms of Genes Involved in Folate Metabolism Correlate with DNMT1 Gene Methylation Levels. *Metabolites*. 2019 Dec 7;9(12):298. PMID: 31817852. PMCID: PMC6950100. doi: 10.3390/metabo9120298
16. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017 Sep;57(5):142-149.. PMID: 28598562 PMCID: PMC5601299. doi: 10.1111/cga.12232
17. Huang X, Zhao Q, Li D, Ren B, Yue L, Shi F, et al. Association between gene promoter methylation of the one-carbon metabolism pathway and serum folate among patients with hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Dec;74(12):1677-1684. PMID: 32404901. doi: 10.1038/s41430-020-0657-9

18. Perła-Kaján J, Jakubowski H. Dysregulation of Epigenetic Mechanisms of Gene Expression in the Pathologies of Hyperhomocysteinemia. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 27;20(13):3140. PMID: 31252610. PMCID: PMC6651274. doi: 10.3390/ijms20133140
19. Onyemelukwe OU, Maiha BB. Hyperhomocysteinemia and folate levels in normal healthy Nigerians living in Zaria: Subanalysis of ABU homocysteine cross-sectional survey. *Ann Afr Med*. 2019 Jul-Sep;18(3):143-152. PMID: 31417015. PMCID: PMC6704811. doi: 10.4103/aam.aam_53_18
20. Jiang B, Yao G, Yao C, Zheng N. The effect of folate and VitB12 in the treatment of MCI patients with hyperhomocysteinemia. *J Clin Neurosci*. 2020 Nov;81:65-69. PMID: 33222971. doi: 10.1016/j.jocn.2020.09.043
21. Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022 Feb 1;80(1):7-14. PMID: 35129442. doi: 10.1684/abc.2021.1694
22. Azdaki N, Zardast M, Anani-Sarab G, Abdorrazaghnaejad H, Ghasemian MR, Saburi A. Comparison between homocysteine, fibrinogen, PT, PTT, INR and CRP in male smokers with/without addiction to opium. *Addict Health*. 2017 Jan;9(1):17-23. PMID: 29026499
23. Kawada T. Smoking, hyperhomocysteinemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Nutrition.* 2021 Jan;81:111031. PMID: 33172685. doi: 10.1016/j.nut.2020.111031
24. Gökcen BB, Şanlier N. Coffee consumption and disease correlations. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(2):336-348. PMID: 28853910. doi: 10.1080/10408398.2017.1369391
25. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Apr;32(2):233-240. PMID: 29679304. doi: 10.1007/s10557-018-6790-1
26. Salvio G, Ciarloni A, Cutini M, Balercia G. Hyperhomocysteinemia: Focus on Endothelial Damage as a Cause of Erectile Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 3;22(1):418. PMID: 33401548. PMCID: PMC7795368. doi: 10.3390/ijms22010418
27. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. *Pflugers Arch*. 2016 Sep;468(9):1517-25. PMID: 27417104. doi: 10.1007/s00424-016-1849-y
28. Paganelli F, Mottola G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 8;22(4):1690. PMID: 33567540 PMCID: PMC7914561. doi: 10.3390/ijms22041690
29. Wu H, Wang B, Ban Q, Chen L, Yan D, Yu Y, et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open*. 2018 Jun 19;8(6):e021103. PMID: 29921686. PMCID: PMC6009617. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103
30. Veeranki S, Gandhapudi SK, Tyagi SC. Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 Mar;95(3):239-246. PMID: 27398734. PMCID: PMC5519337. doi: 10.1139/cjpp-2015-0568
31. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Mar;99(12):e19467. PMID: 32195946. PMCID: PMC7220264. doi: 10.1097/MD.0000000000019467
32. Nykonenko OS, Nykonenko AO, Chmul AO, Osaulenko VV. Vyvchennya porushennya vplyvu metabolizmu homotsysteyinu ta vitaminu D na rozvytok destruktyvnykh protsesiv sudynnoi stinky [Study of the influence of homocysteine and vitamin D metabolism disorders on the development of destructive processes of the vascular wall]. *Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurhiyi.* 2020;3(40):22-7. [Ukrainian]
33. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17;36:211-39. PMID: 27431367. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947
34. Nieraad H, Pannwitz N, Bruin N, Geisslinger G, Till U. Hyperhomocysteinemia: Metabolic Role and Animal Studies with a Focus on Cognitive Performance and Decline-A Review. *Biomolecules.* 2021 Oct 19;11(10):1546. PMID: 34680179. PMCID: PMC8533891. doi: 10.3390/biom11101546
35. Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 May;91(5):540-546. PMID: 32234968. PMCID: PMC7231445. doi: 10.1136/jnnp-2019-322366
36. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. PMID: 32563999. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234
37. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):247-250. PMID: 32247212. PMCID: PMC7102662. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
38. Pina A, Castelletti S. COVID-19 and Cardiovascular Disease: a Global Perspective. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Aug 19;23(10):135. PMID: 34410538. PMCID: PMC8374116. doi: 10.1007/s11886-021-01566-4
39. Khalil F, Oleszak F, Stys T, Stys A. COVID-19 and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review. *S D Med*. 2022 Feb;75(2):54-60. PMID: 35704865

40. Carpenè G, Negrini D, Henry BM, Montagnana M, Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl).* 2022 Jun 16;9(3):306-310. PMID: 35704707. doi: 10.1515/dx-2022-0042
41. Khyts A. COVID-19: vcheni vyznachaly novi biomarkery prohresuyuchoho perebihu zakhvoryuvannya [COVID-19: scientists identified new biomarkers of the progressive course of the disease]. Ukrainskyi medychnyi chasopys . 2021. Available from: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/03/COVID.pdf?upload=
42. Bhardwaj S. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(3):221-227. PMID: 25644517. doi: 10.1111/jcpe.12374
43. Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of serum inflammatory markers and periodontitis-metabolic syndrome coexistence in Koreans. *J Periodontol*. 2012 May;83(5):612-20. PMID: 21870976. doi: 10.1902/jop.2011.110304
44. Botelho J, Machado V, Leira Y, Proença L, Mendes JJ. Periodontal Inflamed Surface Area Mediates the Link between Homocysteine and Blood Pressure. *Biomolecules.* 2021 Jun 12;11(6):875. PMID: 34204680. PMCID: PMC8231519. doi: 10.3390/biom11060875
45. Stanisic D, George AK, Smolenkova I, Singh M, Tyagi SC. Hyperhomocysteinemia: an instigating factor for periodontal disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021 Jan;99(1):115-123. PMID: 32721223. doi: 10.1139/cjpp-2020-0224
46. Keceli HG, Ercan N, Karsiyaka Hendek M, Kisa U, Mesut B, et al. The effect of the systemic folic acid intake as an adjunct to scaling and root planing on clinical parameters and homocysteine and C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020 May;47(5):602-613. PMID: 32109317. doi: 10.1111/jcpe.13276
47. Kutelmakh OI. Vzayemozv'yazok vitaminu D, homotsysteyinu ta stomatolohichnykh zakhvoryuvan [Relationship between vitamin D, homocysteine and dental diseases]. *Aktualni pytannya farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2019;12(1)29)):104-12. [Ukrainian]

UDC 616.13/.14+616.16)]-002-07 [616.153.96:577.112.386]-07

Homocysteine as a Biomarker of Vascular Pathology

Vynogradova O. M., Minko L. Yu., Slaba O. M., Dyryk V. T., Vykhtyuk T. I., Batig V. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze professional literature sources devoted to the influence of homocysteine on the development of vascular disorders. The role of homocysteine as a biomarker of vascular pathology is considered.

Materials and methods. Bibliosemantic and analytical methods were used in the study. The analysis of the specialized literature (47 sources) was carried out using information in the scientific-metric databases MEDLINE/PubMed, Scopus and Google Scholar.

Results and discussion. Homocysteinemia is a pathological condition associated with quite serious consequences for the body; the endothelium of vessels suffers mostly: systemic endothelial dysfunction develops (including disruption of the synthesis and exchange of the endothelium-relaxing factor – nitric oxide), oxidative stress, activation of platelet aggregation, hypercoagulation occurs (due to a decrease in the activity of heparin, thrombomodulin and an increase in the activity of thromboxane A2). The prevalence of hyperhomocysteinemia in Ukraine is quite high and reaches 10% among healthy adults, 2% among young people and adolescents, from 13% to 43% in patients with cardiovascular pathology. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is widespread among the population of Ukraine (40.7%). Researchers believe that hyperhomocysteinemia is an independent and modifiable risk factor for vascular pathology.

Conclusion. Homocysteine is recognized as one of the markers of vascular pathology. Scientists consider the activation of oxidative stress, damage to the endothelium, stimulation of the proliferation of smooth muscle cells, and pro-inflammatory effects to be the main mechanisms of vascular damage in hyperhomocysteinemia. The described pathological changes are accompanied by a violation of the regulation of vascular tone, mostly due to a decrease in the synthesis of nitric oxide. Unbalanced synthesis of nitric oxide causes and potentiates oxidative stress, the processes of atherothrombogenesis. The professional literature presents enough scientific data that convincingly prove the role of homocysteine in the development of cardiovascular and neurological pathology. However, there is a small number of studies devoted to the relationship between hyperhomocysteinemia and periodontal diseases, and the pathogenetic mechanisms of the influence of hyperhomocysteinemia on the development of vascular disorders in coronavirus disease are not fully disclosed.

Keywords: homocysteine, biomarker, vascular pathology.

ORCID and contributionship:
Olena M. Vynogradova : 0000-0002-8673-7382 A,B,D,E,F
Lidiya Yu. Minko : 0000-0002-1631-478X A,B,D
Oksana M. Slaba : 0000-0003-4566-7178 A,B,D
Volodymyra T. Dyryk : 0000-0002-6383-8172 A,B,D
Taras I. Vykhtyuk : 0000-0001-5600-7760 A,B,D
Viktor M. Batig : 0000-0002-7381-7981 A,B,D

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR
Olena M. Vynogradova
Lviv National Medical University,
Department of Terapeutical Dentistry
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
phone: +38068 928 3534, e-mail: olenka.vynogradova@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received 05.12.2022
Accepted 08.01.2023
Recommended for publication by a meeting of the editorial board after review