

УДК 577.112.386.2+616-056.527+612.015.38+616.12-008.331.1-008.9

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.18.64.004

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© Елизавета Михайловна Марцева, Нина Викторовна Евдокимова, Наталья Эдуардовна Прокопьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Елизавета Михайловна Марцева — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: els-13@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-8167-3874

Для цитирования: Марцева Е.М., Евдокимова Н.В., Прокопьева Н.Э. Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.18.64.004>

Поступила: 19.09.2023

Одобрена: 24.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. Гомоцистеин (Гц) — это аминокислота, которая принимает участие в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) путем индукции протромботических и провоспалительных эффектов, путем увеличения окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и пролиферации клеток гладких мышц. Однако его роль в развитии АГ при коморбидных патологиях, например при ожирении и связанных с ним нарушениях обменных процессов, изучена недостаточно.

Ключевые слова: гомоцистеин; ожирение; метаболический синдром; инсулинорезистентность.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN OBESITY AND COMORBID DISEASES

© Elizaveta M. Martseva, Nina V. Evdokimova, Natalya E. Prokopyeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Elizaveta M. Martseva — Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: els-13@mail.ru ORCID ID: 0009-0002-8167-3874

For citation: Martseva EM, Evdokimova NV, Prokopyeva NE. The role of homocystein in the pathogenesis of arterial hypertension in obesity and comorbid diseases. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):39-46. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.18.64.004>

Received: 19.09.2023

Revised: 24.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. Homocysteine (Hc) is an amino acid that is involved in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) by inducing prothrombotic and pro-inflammatory effects, by increasing oxidative stress, endothelial dysfunction and smooth muscle cell proliferation. However, its role in the development of hypertension with comorbid pathologies, such as obesity and related metabolic disorders, has not been studied enough.

Key words: homocysteine; obesity; metabolic syndrome; insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

К концу XX века впервые был описан кластер основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности одновременное наличие ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), гиперлипидемии и артериальной гипертензии (АГ). Эта одновременно встречающаяся совокупность факторов риска заставила исследователей предположить существование своеобразного патофизиологического состояния, которому они впослед-

ствии дали название «метаболический синдром», подчеркивающее наличие патогенетических связей данных состояний друг с другом. Однако на данный момент часть исследователей выделяют абдоминальное ожирение как отдельный независимый фактор риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [1, 2].

Согласно литературным данным, опубликованным в последние годы, важную роль в развитии

метаболического синдрома (МС) играет гипергомоцистеинемия [3]. Высокий уровень гомоцистеина связан с кардиоваскулярным риском, риском развития инсулинорезистентности (ИР), наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и многих других заболеваний [4–6]. Однако взаимосвязь абдоминального ожирения (как одного из основных элементов МС) с гипергомоцистеинемией в настоящее время изучена недостаточно. Но учитывая распространенность этих состояний и их доказанное влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, исследование данной проблемы представляет большой научно-практический интерес [7].

ЦЕЛЬ

Цель настоящего обзора — представление и анализ современных данных литературы о роли гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и связанных с ним коморбидных состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели выполнен поиск научных публикаций на русском или английском языке, индексированных в базах данных РИНЦ, PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, за период с 2016 по 2022 год. В единичных случаях использованы более ранние публикации, имеющие приоритет или историческую ценность.

ГОМОЦИСТЕИН, ЕГО МЕТАБОЛИЗМ, НОРМЫ И ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ

В 1932 году химики Butz и Vigneaud описали ранее не известную аминокислоту, синтезированную путем воздействия на метионин серной кислоты высокой концентрации. Полученное соединение отличалось от цистеина на один углеродный атом и поэтому было названо «гомоцистеин». Гомо (от греч. ομος) — составная часть сложных слов, означающая «подобный» [8, 9].

Гомоцистеин (Гц) представляет собой промежуточный метаболит в фолатном цикле, содержащий тиоловые группы, который вырабатывается во всех клетках посредством трансметилирования метионина, поступающего с пищей [10, 11].

Уровень Гц в крови человека зависит от возраста, пола, качества питания и генетических особенностей. В течение жизни уровень Гц в крови постепенно повышается. У детей до периода полового созревания уровни Гц у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания уровень Гц повышается до 6–7 мкмоль/л, у мальчиков это повышение более выражено, чем у девочек. У взрослых также сохраняется это соотношение, и уровень Гц у мужчин

обычно выше, чем у женщин, что связывают с большей мышечной массой. С возрастом уровень Гц постепенно увеличивается, причем у женщин скорость повышения этого уровня выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня Гц с возрастом объясняют снижением функции почек [9, 12].

Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина B_6 , или реметилирования, происходящего в присутствии витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Приблизительно 5–10% общего суточного клеточного производства Гц, который не метаболизируется внутри клетки, переходит в плазму крови, где около 80% находится в связанном с альбумином состоянии, а порядка 1% — в свободной форме. Остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеинсодержащие производные определяются как «общий гомоцистеин» плазмы крови [11, 12].

Нормальные уровни Гц колеблются от 5 до 15 мкмоль/л, и это исходное значение сохраняется у здоровых людей за счет постоянного клиренса почками [11]. По данным других источников, показатель нормы уровня Гц крови колеблется в пределах 10–11 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л — о промежуточной, а более 100 мкмоль/л — о тяжелой [9].

Основные причины гипергомоцистеинемии (ГГц — состояние, характеризующееся повышенным уровнем Гц в крови) условно можно разделить на наследственные (генетические) и ненаследственные (приобретенные). Так, генетические факторы представляют собой мутации гена, которые кодируют синтез фермента, участвующего в процессах образования гомоцистеина. Наиболее изученным является дефект фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR). MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат. Последний является основной циркулирующей формой фолиевой кислоты, высокие концентрации которой необходимы для превращения избытка гомоцистеина в метионин посредством фермента метионин-синтазы. Таким образом, снижение активности фермента MTHFR, вызванное однонуклеотидными полиморфизмами, способствует накоплению гомоцистеина в организме [13].

К негенетическим факторам ГГц можно отнести аутоиммунные процессы, употребление в пищу большого количества продуктов, богатых метионином, большого количества кофеина, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ

жизни, витаминдефицитные состояния (особенно недостаток В₁, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты), заболевания почек [8]. Повышенный уровень Гц также наблюдается у тех людей, которые принимают определенные лекарственные препараты, например метотрексат, холестирамин, ниацин и ряд противоэpileптических препаратов — все они влияют на метаболизм фолиевой кислоты. К повышению Гц в крови может приводить также прием препаратов, влияющих на всасывание витамина В₁₂ (например, антагонисты Н₂-рецепторов), или препаратов, подавляющих активность витамина В₆ (например, эуфиллин) [9].

Несмотря на то что описание Гц и исследования роли данной аминокислоты начаты более 90 лет назад, активнее всего изучение вопросов значения этого соединения в медицине приходится на последние десятилетия [14]. Так, на сегодняшний день имеется большое количество публикаций связи гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с различными патологиями: ССЗ, нервно-психическими расстройствами (расстройства аутистического спектра, мигрени и пр.), нейродегенеративными заболеваниями, аллергическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, васкулитами, терминальной стадией почечной недостаточности, остеопорозом, недифференцированной дисплазией соединительной ткани, различными поражениями репродуктивной системы (патологии беременности, синдром поликистозных яичников — СПКЯ) и др. [3, 8, 9, 14, 15].

В структуре множества исследований просматривается корреляция между ГГЦ и ожирением, однако данные остаются противоречивыми. В 2020 году Jinxian Wang и Dingyun You провели метаанализ на основе 14 публикаций, выбранных с помощью NOS и AHRQ, для оценки взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина в крови и ожирением. Метаанализ показал значительно более низкие концентрации гомоцистеина в контрольной группе, чем у пациентов с ожирением, независимо от статуса питания, диетических привычек, статуса резистентности к инсулину (ИР), особого анамнеза заболевания, истории принимаемых лекарств, генетического фона и т.д. Концентрация гомоцистеина у пациентов с ожирением и СПКЯ была выше, чем у пациентов с СПКЯ, но без ожирения, что говорит о том, что ожирение увеличивает концентрацию Гц в крови даже при состояниях, в которые и так входит повышение данного лабораторного показателя [16].

На данный момент хорошо изучены механизмы патогенеза коморбидных заболеваний (атеросклероз, АГ, ИР, СД2, НАЖБП и пр.) в условиях высоких уровней Гц, при этом его роль в развитии непосредственно ожирения остается спорной. Однако

при анализе литературы можно отметить общие звенья патогенеза, реализуемые при ГГЦ, что и будет рассмотрено далее.

ВОСПАЛЕНИЕ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ И РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА

По данным многочисленных исследований доказано, что ожирение приводит к субклиническому системному воспалению, которое является ключевым моментом в формировании порочных кругов в патогенезе данного заболевания и связанных с ним коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, нарушение обмена мочевой кислоты, нарушение баланса половых гормонов, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания) [17, 18].

Воспаление жировой ткани начинается с рекрутирования моноцитов и их экстравазации из кровеносных сосудов в жировую ткань, где они приобретают статус макрофагов. За процессы их адгезии и миграции отвечают, в том числе, и хемокины. В жировой ткани хемокины в огромных количествах вырабатываются гипертрофированными адипоцитами. Одним из самых известных и активных вариантов хемокинов является MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), который стимулирует миграцию моноцитов в интиму сосуда [17]. В исследовании G. Wang и Y.L. Siow доказано, что увеличение экспрессии MCP-1 связано с повышенными концентрациями гомоцистеина [19]. Таким образом, можно предположить, что в условиях гипергомоцистеинемии усиливается экстравазация моноцитов и дальнейшая инфильтрация жировой ткани макрофагами. Последние, в свою очередь, препятствуют преобразованию преадипоцитов в зрелые адипоциты, блокируя развитие гиперплазии жировой ткани и способствуя дальнейшей гипертрофии жировых клеток.

Учитывая, что хемокины вырабатываются не только в гипертрофированных адипоцитах, но также и самими макрофагами, инфильтрирующими жировую ткань, этот процесс приобретает характер «порочного круга», который, вероятно, поддерживается и усугубляется еще сильнее в присутствии высоких концентраций гомоцистеина [17, 19].

НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СТРУКТУРЕ ОЖИРЕНИЯ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

В 2004 году Trayhurn и Wood впервые выдвинули идею гипоксии белой жировой ткани (WAT), связанной с ожирением, как виновника дисфункции жировой ткани. С тех пор был проведен ряд исследований, и на данный момент существует много дискуссий о причине дисфункции жировой ткани на фоне ее гипоксии. Эти дисфункции предлагаются

в качестве основной причины развития провоспалительного фенотипа жировой ткани, несмотря на ограниченные данные исследований на людях [20].

Гипергомоцистеинемия может служить дополнительным провоцирующим фактором в развитии гипоксии через механизмы возникновения дисфункции эндотелия сосудов. В множестве публикаций встречается коррелирование высоких концентраций гомоцистеина в плазме крови с различными патологиями сосудистого тракта, а также представлены исследования различных механизмов гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Так, например, есть данные, что гипергомоцистеинемия противодействует сосудорасширяющим свойствам оксида азота (NO) путем образования S-нитрозогомоцистеина, что способствует поддержанию и индукции патологии эндотелия. [21]. В других источниках указано, что гомоцистеин запускает пролиферацию гладкомышечных клеток и усиливает синтез коллагена, что приводит к утолщению интимы и гипертрофии миоцитов. В условиях ГГц повышается также накопление активных форм кислорода, и, как следствие, происходит повреждение клеток эндотелия [22]. В условиях гипергомоцистеинемии также подавляется синтез глутатиона, в результате чего также повышается накопление активных форм кислорода и запускается механизм повреждения эндотелия [6, 22].

Совокупность перечисленных выше процессов в итоге приводит к развитию дисфункции эндотелия, нарушению микроциркуляции и к гипоксии, в условиях которой происходит экспрессия чувствительных к гипоксии генов, что провоцирует привлечение иммунных клеток и развитие аспетического воспаления жировой ткани [18, 20].

Кроме того, непосредственно повреждая эндотелий, гомоцистеин способствует высвобождению цитокинов и других факторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и др.), что также поддерживает воспаление в жировой ткани [22]. При этом в условиях воспаления усиливаются процессы ангиогенеза, которые протекают очень активно, что впоследствии может также приводить к эндотелиальной дисфункции. Прослеживается тенденция к формированию еще одного порочного круга.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ОЖИРЕНИЯ

Инсулинорезистентность (ИР) положительно коррелирует с гипергомоцистеинемией во многих исследованиях. В большинстве своем эта взаимосвязь объясняется нарушением функции печени на фоне высоких концентраций инсулина в крови (например, при НАБЖП, которая будет рассмотрена далее). Однако существует гипотеза, что гипергомоцистеинемия является фактором развития ИР.

Данная теория подтверждается в исследованиях на животных. Например, J. Golbahar и соавт. провели исследование на двух группах самцов крыс (тестовой группе ежедневно вводили гомоцистеин с питьевой водой, контрольная группа не получала гомоцистеин), направленное на подтверждение гипотезы о том, что гипергомоцистеинемия может вызывать гиперинсулинемию, приводящую к резистентности к инсулину у крыс. В ходе исследования оценивалась концентрация глюкозы, инсулина и общего гомоцистеина в плазме, а также пероральные тесты на толерантность к глюкозе в контрольной и тестовых группах до и после 50 дней исследования. По результатам проведенной работы средний уровень инсулина в плазме натощак был значительно выше в подопытной группе, тогда как среднее соотношение глюкоза/инсулин было значительно ниже у подопытных крыс, чем в контрольной группе. Кроме того, средний индекс инсулинорезистентности по оценке гомеостаза был значительно выше у подопытных крыс, однако средний уровень глюкозы в плазме достоверно не отличался. Наряду с этим результаты пероральных тестов на толерантность к глюкозе показали развитие резистентности к инсулину у подопытных крыс после 50-дневного введения гомоцистеина [23].

Гомоцистеин, являющийся сильным провоспалительным агентом, провоцирует высвобождение большого количества цитокинов, в том числе ФНОα и ИЛ-6. Они, в свою очередь, могут активировать инсулиновый рецептор, но в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилировании тирозина, цитокины активируют серинкиназу, соответственно, запускается фосфорилирование другой аминокислоты — серина, в том числе и в субстрате инсулинового рецептора (СИР-1). Этот процесс инактивирует СИР-1 или приводит к его разрушению, блокируя фосфорилирование тирозина и в рецепторе инсулина, и в СИР-1, в результате чего нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и характерные для инсулина действия. Таким образом развивается инсулинорезистентность.

Однако ФНОα стимулирует развитие инсулинорезистентности и другим механизмом. Он способствует увеличению в крови свободных жирных кислот, и это еще один путь для развития инсулинорезистентности, причем во многих тканях [17].

Также посредством повышения концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα) гомоцистеин, вероятно, может приводить к усилению экспрессии и секреции резистина. Резистин — пептидный гормон, главным образом секретируемый жировой тканью. Его эффекты играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и диабета, ассоциированных с ожирением [10].

Кроме того, гипергомоцистеинемия провоцирует воспаление в жировой ткани, как уже было представлено выше, что через секрецию адипонектинов и медиаторов воспаления (лептин, ФНО α , адипонектин, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) может способствовать развитию ИР [17, 18].

ИР, в свою очередь, ведет к снижению синтеза оксида азота и простациклина и повышает синтез вазоконстрикторов — это ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, роль которой в формировании асептического воспаления жировой ткани была описана в прошлом разделе. Прослеживается формирование еще одного порочного круга [24].

На данный момент также существует теория первичного ожирения, возникающего на фоне гиперинсулинемии крови и инсулинорезистентности тканей организма — так называемая эндокринная (углеводно-инсулиновая) модель ожирения. В ее основе лежит снижение липолиза и бета-окисления в митохондриях на фоне высоких уровней инсулина в крови, что впоследствии ведет к дефициту энергии, в результате чего развивается мышечная слабость на фоне повышенного аппетита, и, как следствие, увеличение массы тела. [24, 25]. Если теория о гипергомоцистеинемии как о факторе риска развития инсулинорезистентности верна, то вероятно, что Гц через этот механизм может приводить к увеличению индекса массы тела. Однако на текущий момент нет научных данных, подтверждающих эту гипотезу, и требуется дополнительное изучение данного вопроса.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

За последнее время возрос интерес к положительной взаимосвязи между гомотеином и распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [26]. С одной стороны, гомотеин вырабатывается и катаболизируется в печени. Вполне вероятно, что при поражении печени могут возникать изменения уровня гомотеина в сыворотке. Так, например, одним из вероятных механизмов ГГц является нарушение транссульфирования гомотеина на фоне негативного действия высоких концентраций инсулина при ИР. Ухудшение функции печени при ожирении за счет стеатоза приводит к снижению активности ферментативных систем, что замедляет метаболизм гомотеина и способствует возникновению гипергомотеинемии [10].

С другой стороны, по данным зарубежных исследований, существует предположение, что Гц независимо может способствовать прогрессированию повреждения печени. Так, в исследовании 2016 года L. Yao и соавт. обнаружили, что гипер-

гомотеинемия может способствовать стеатозу печени у мышей за счет активации пути арил-углеводородного рецептора. Согласно нескольким экспериментальным исследованиям, накопление липидов в печени индуцировалось на различных моделях гипергомотеинемии в исследовании НАЖБП в педиатрической практике. В 2014 году A. Pastore и соавт. обнаружили, что уровень гомотеина сильно коррелирует с тяжестью повреждения печени. Эти исследования показывают, что повышение гомотеина в крови связано с прогрессированием НАЖБП [27].

Патогенез НАЖБП включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и ИР: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление и изменение секреции адипоцитокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени. Следует отметить, что ИР рассматривается как самостоятельный фактор, который способен определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с ИР печени, жировой и мышечной ткани. Так, например, при развитии метаболического ожирения с нормальным весом (*metabolically obese but normal weight* — MONW) отмечается наличие у таких пациентов системной резистентности к инсулину. В свете хорошо известной связи НАЖБП и инсулинорезистентности (ИР) НАЖБП без ожирения может рассматриваться как «печеночный» фенотип MONW [28].

Гомотеин, как было рассмотрено ранее, вероятно, играет не последнюю роль в развитии ИР, и через описанные механизмы теоретически может участвовать в патогенезе НАЖБП. Однако достоверных данных, подтверждающих данную теорию, на текущий момент не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не вызывает сомнения, что существуют общие пути метаболизма с участием гомотеина, которые приводят к формированию / поддержанию / прогрессированию АГ при ожирении и связанных с ним коморбидных состояниях. Однако для формирования единой теории данных недостаточно. Существует потребность расширения лабораторной практики определения Гц для сбора дополнительной статистической информации по корреляции его уровня с ожирением и иными состояниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Э.В. Метаболический синдром: патогенез, критерии диагностики и лечение. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2019; 2: 3–9. DOI: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9.
2. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В. и др. Морфофункциональные изменения сердца при ожирении. Главврач Юга России. 2023; 2(88): 17–8.
3. Mukhamedova N.H., Shukurova U.P., Sobirova M.R. Especially changes homocysteine in women of childbearing age with metabolic syndrome. European science. 2021; 1(57): 57–60.
4. Архипкина Т.Л., Любимова Л.П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Журнал Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3(10): 24–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028.
5. Евдокимова Н.В. Риск артериальной гипертензии у детей различного возраста с ожирением. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(4): 55–8.
6. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования. 2022; 1: 44–59.
7. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; 4(5): 135.
8. Ибрагимов Б.Ф., Ибрагимова Н.С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин. International scientific review. 2020; LXVI: 111–3.
9. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний. The Scientific Heritage. 2020; 50: 29–35.
10. Пчелин И.Ю., Маршалко Д.В., Шишкин А.Н. и др. Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением. Кардиология в Беларуси. 2019; 11(5): 744–55.
11. Paganelli F., Mottola G., Fromonot J. et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1690. DOI: 10.3390/ijms22041690.
12. Наумов А.В., Данильчик И.В., Сарана Ю.В. Три пути реметилирования гомоцистеина. Журнал ГрГМУ. 2016; 2(54): 27–32.
13. Лукша А.В. Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией. Вестник ВГМУ. 2023; 22(1): 67–75. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.1.67.
14. Сабирова А.В., Волосников Д.К., Долинина А.Ф. и др. Гомоцистеинемия — маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста. Педиатрический вестник Южного Урала. 2021; 1: 57–67.
15. Дорохов Н.А., Трофимова А.В., Скударнов Е.В. и др. Изменение показателей гемостаза и гомоцистеина на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(4): 343.
16. Wang J., You D., Wang H. et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. J Evid Based Med. 2021; 14(3): 208–17. DOI: 10.1111/jebm.12412.
17. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? Медицинский вестник Юга России. 2020; 11(4): 6–23. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.
18. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г. и др. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017; 9(1): 21–7.
19. Wang G., Siow Y.L. Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF-kappaB in THP-1 macrophages. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280(6): H2840–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2840.
20. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function. Adipocyte. 2014; 3(1): 75–80. DOI: 10.4161/adip.27114.
21. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R. et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. Nutr. Metab. 2017; 14: 78.
22. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиаль-

ной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1. Доступен по: <https://science-education.ru/pdf/2019/1/28530> (дата обращения 15.06.2023).

23. Golbahar J., Aminzadeh M.A., Kassab S.E., Omrani G.R. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 76: 1–5. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
24. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(1): 48–55. DOI: 10.14341/omet9759.
25. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(4): 59–68. DOI: 10.14341/probl13090.
26. Won B.Y., Park K.C., Lee S.H. et al. Sex Difference in the Association between Serum Homocysteine Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Fam Med.* 2016; 37(4): 242–7. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.4.242.
27. Yao L., Wang C., Zhang X. et al. Hyperhomocysteinemia activates the aryl hydrocarbon receptor/CD36 pathway to promote hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2016; 64(1): 92–105. DOI: 10.1002/hep.28518.
28. Бугаев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. Терапевтический архив. 2017; 89(12): 226–32. DOI: 10.17116/terarkh20178912226-232.
- in polycystic ovary syndrome]. *Zhurnal Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2016; 3(10): 24–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028. (In Russian).
5. Yevdokimova N.V. Risk arterial'noy gipertenzii u detey razlichnogo vozrasta s ozhireniyem. [The risk of arterial hypertension in children of different ages with obesity]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(4): 55–8. (In Russian).
6. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V. i dr. Rol' narusheniy obmena gomotsistei-na v patologicheskikh protsessakh. [The role of homocysteine metabolism disorders in pathological processes]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya.* 2022; 1: 44–59. (In Russian).
7. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. *University Therapeutic Journal.* 2022; 4(S): 135.
8. Ibragimov B.F., Ibragimova N.S. Rol' gomotsisteina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov u zhenshchin. International scientific review. [The role of homocysteine in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome in women]. *International scientific review.* 2020; LXVI: 111–3. (In Russian).
9. Murkamilov I.T., Aytbayev K.A., Fomin V.V. i dr. Gomotsistein i risk nefrotse-rebrovaskulyarnykh zabolevaniy. [Homocysteine and the risk of nephrocerebrovascular diseases]. *The Scientific Heritage.* 2020; 50: 29–35. (In Russian).
10. Pchelin I.Yu., Marshalko D.V., Shishkin A.N. i dr. Faktory, assotsiirovannyye s gipergomotsisteinemiyei, u patsiyentov s abdominal'nym ozhireniyem. [Factors associated with hyperhomocysteinemia in patients with abdominal obesity]. *Kardiologiya v Belarusi.* 2019; 11(5): 744–55. (In Russian).
11. Paganelli F., Mottola G., Fromont J. et al. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1690. DOI: 10.3390/ijms22041690.
12. Naumov A.V., Danil'chik I.V., Sarana Yu.V. Tri puti remetirovaniya gomotsisteina. [Three pathways of homocysteine remethylation]. *Zhurnal GrGMU.* 2016; 2(54): 27–32. (In Russian).
13. Luksha A.V. Assotsiatsiya polimorfizmov A1298S i S677T gena MTHFR i uroven' gomotsisteina u detey s arterial'noy gipertenziyey. [Association of polymorphisms A1298C and C677T of the MTHFR gene and homocysteine levels in children with arterial hypertension]. *Vestnik VGMU.* 2023; 22(1): 67–75. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.1.67. (In Russian).
14. Sabirova A.V., Volosnikov D.K., Dolinina A.F. i dr. Gomotsisteinemiya — marker mul'tifaktorial'nykh zabolevaniy detskogo vozrasta. [Homocysteinemia is a marker of multifactorial diseases of childhood]. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala.* 2021; 1: 57–67. (In Russian).

REFERENCES

1. Arkhipova E.V. Metabolicheskiy sindrom: patogenezi, kriterii diagnostiki i lecheniye. [Metabolic syndrome: pathogenesis, diagnostic criteria and treatment]. *Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya.* 2019; 2: 3–9. DOI: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9. (In Russian).
2. Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V. i dr. Morfofunktsional'nyye izmeneniya serdtsa pri ozhireнии. [Morphofunctional changes in the heart in obesity]. *Glavvrach Yuga Rossii.* 2023; 2(88): 17–8. (In Russian).
3. Mukhamedova N.H., Shukurova U.P., Sobirova M.R. Especially changes homocysteine in women of childbearing age with metabolic syndrome. *European science.* 2021; 1(57): 57–60.
4. Arkhipkina T.L., Lyubimova L.P. Gipergomotsisteinemiya, disfunktsiya endoteliya i ikh svyazi s polovymi steroidami pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. [Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relationship with sex steroids

15. Dorokhov N.A., Trofimova A.V., Skudarnov Ye.V. i dr. Izmeneniye pokazateley gemo-staza i gomo-tsisteina na fone displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [Changes in hemostasis and homocysteine indices against the background of connective tissue dysplasia in children]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66(4): 343. (In Russian).
16. Wang J., You D., Wang H. et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. J Evid Based Med. 2021; 14(3): 208–17. DOI: 10.1111/jebm.12412.
17. Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Ozhireniye = vospaleniye. Patogenez. Chem eto grozit muzhchinam? [Obesity = inflammation. Pathogenesis. What does this mean for men?]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2020; 11(4): 6–23. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23. (In Russian).
18. Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Il'yashevich I.G. i dr. Epidemiologiya, sotsial'nyye aspekty i patogenez ozhireniya. [Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2017; 9(1): 21–7. (In Russian).
19. Wang G., Siow Y.L. Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF-kappaB in THP-1 macrophages. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280(6): H2840–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2840.
20. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function. Adipocyte. 2014; 3(1): 75–80. DOI: 10.4161/adip.27114.
21. Kumar A., Palfrey H.A., Pathak R. et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. Nutr. Metab. 2017; 14: 78.
22. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Molekulyarnyye markery endotelial'noy disfunktsii. [Molecular markers of endothelial dysfunction]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 1. Dostupen po: <https://science-education.ru/pdf/2019/1/28530> (data obrashcheniya 15.06.2023). (In Russian).
23. Golbahar J., Aminzadeh M.A., Kassab S.E., Omrani G.R. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. Diabetes Res. Clin. Pract. 2007; 76: 1–5. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
24. Lavrenova Ye.A., Drapkina O.M. Insulinorezistentnost' pri ozhireнии: prichiny i posledstviya. [Insulin resistance in obesity: causes and consequences]. Ozhireniye i metabolism. 2020; 17(1): 48–55. DOI: 10.14341/omet9759. (In Russian).
25. Martyushev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savitskaya N.G. Dve modeli razvitiya insulinorezistentnosti i strategiya bor'by s vozrastzavisimymi zabo-levaniyami: obzor literatury. [Two models of the development of insulin resistance and a strategy to combat age-related diseases: a review of the literature]. Problemy Endokrinologii. 2022; 68(4): 59–68. DOI: 10.14341/probl13090. (In Russian).
26. Won B.Y., Park K.C., Lee S.H. et al. Sex Difference in the Association between Serum Homocysteine Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Korean J Fam Med. 2016; 37(4): 242–7. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.4.242.
27. Yao L., Wang C., Zhang X. et al. Hyperhomocysteinemia activates the aryl hydrocarbon receptor/CD36 pathway to promote hepatic steatosis in mice. Hepatology. 2016; 64(1): 92–105. DOI: 10.1002/hep.28518.
28. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni bez ozhireniya: problema, ozhidayushchaya resheniya. [Non-alcoholic fatty liver disease without obesity: a problem awaiting solution]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(12): 226–32. DOI: 10.17116/terarkh20178912226-232. (In Russian).