

ГЕМАТОЛОГИЯ

УДК 616.155.392.2-036.12:577.122.5

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ГОМОЦИСТЕИНА: ОТ БАЗОВОЙ БИОХИМИИ К КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Самарина К.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент

XULOSA

Kirish. Gipergomotsisteinemiya ko'plab kasalliklarning rivojlanish xavfi yuqoriligi bilan bog'liq. So'nggi yillarda gomotsistein (Hcy) to'planishiga olib keladigan metabolizmning buzilishi qon tizimi xavfli o'smalari rivojlanishi bilan ham bog'liqligi haqida ma'lumotlar paydo bo'ldi.

Sharh maqsadi Hcy biokimyosi va biotransformatsiyasi, folat sikli kofaktorlari, Hcy'ning endoteliyaga toksik ta'sir qilish mexanizmi, shuningdek, Ph/BCR::ABL1-pozitiv surunkali miyeloleykoz (SML) bilan kasallangan bemorlarda gomotsisteinemiya, B12 vitamini darajasi va faolligining klinik ahamiyati haqidagi zamonaviy qarashlarni ko'rib chiqishdan iborat.

Natijalar. Hcy darajasining ko'tarilishi nafaqat avval o'ylanganidek yurak-qon tomir kasalliklari patogenezi bilan, balki xavfli o'smalar, jumladan, gematologik neoplaziyalar bilan ham bog'liq. Surunkali miyeloleykoz bilan kasallangan bemorlarda Hcy darajasining o'zgarishi ham kasallikning o'zi, ham o'tkazilayotgan terapiya ta'sirida sodir bo'ladi. Hcy va folat sikli kofaktorlari o'sma hujayralari o'sish faolligining indikatorlari va tirozinkinaza ingibitorlari (TKI) bilan davolash paytida kardiovaskulyar asoratlar xavfining qo'shimcha markerlari sifatida ishlatilishi mumkin.

Xulosalar. Hcy'ning o'sma hujayralari o'sishi va proliferatsiyasiga ta'siri hali yetarlicha o'rganilmagan. Gomotsistein almashinuvining fundamental asoslarini tushunish gemoblastozlarda yangi hamroh terapiya strategiyalarini ishlab chiqish va xavflarni baholash uchun zarurdir.

Kalit so'zlar: gomotsistein, B guruhi vitaminlari, folat sikli, endotelial disfunktsiya, surunkali miyeloid leykoz.

Гомоцистеин (Hcy) – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина. Повышение уровня гомоцистеина в плазме (гипергомоцистеинемия) является независимым фак-

SUMMARY

Introduction. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of many diseases. In recent years, evidence has emerged that impaired metabolism leading to the accumulation of homocysteine (Hcy) is also linked to the development of hematologic malignancies.

The aim of this review article is to examine modern concepts of Hcy biochemistry and biotransformation, folate cycle cofactors, the mechanism of Hcy's toxic effect on the endothelium, as well as the clinical significance of homocysteinemia and the level and activity of vitamin B12 in Ph/BCR::ABL1-positive CML patients.

Results. Elevated Hcy levels are associated with the pathogenesis of not only cardiovascular diseases, as previously thought, but also malignant neoplasms, including hematologic neoplasia. In patients with chronic myeloid leukemia, changes in Hcy levels occur under the influence of both the disease itself and the ongoing therapy. Potentially, Hcy and folate cycle cofactors could be used as indicators of tumor cell growth activity and additional risk markers for cardiovascular complications during TKI therapy.

Conclusions. The impact of Hcy on the growth and proliferation of tumor cells remains poorly understood. Understanding the fundamental basis of homocysteine metabolism is essential for developing new supportive care strategies and assessing risks in hemoblastoses.

Keywords: homocysteine, B vitamins, folate cycle, endothelial dysfunction, chronic myeloid leukemia.

тором риска различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные нарушения, некоторые врожденные пороки, остеопороз, диабет, почечная недостаточность,

аутоиммунные болезни и др. [6,7,15,18,29,33,41]. В общей популяции около 5% людей имеют гипергомоцистеинемию [3]. В последние годы появились данные, что нарушенный метаболизм, приводящий к накоплению Нсу, связан с развитием злокачественных новообразований [12,17,34]. Целью обзорного исследования является анализ данных литературы и обобщение современных представлений о метаболизме Нсу и его генетических и приобретённых нарушениях, биологической роли гипергомоцистеинемии, особенностях образования и биотрансформации Нсу при гематологической неоплазии.

Гомоцистеин: биохимия и биологическое значение

Нсу является серосодержащей аминокислотой, не входящей в состав белков, и образуется эндогенно в результате биотрансформации метионина: поступающий в организм с пищей метионин после деметилирования превращается в гомоцистеин. Циркулируя в плазме крови, Нсу может быть представлен в виде различных форм: свободной восстановленной, дисульфида Нсу, смешанных дисульфидов с цистеином, а также связанной с белком альбумином [21]. В норме концентрация общего Нсу в плазме составляет ~5–15 мкмоль/л (натощак); значения выше верхнего предела данного уровня характеризуют гипергомоцистеинемию, которая подразделяется на умеренную (15–30 мкмоль/л), среднюю (31–100 мкмоль/л) и высокую (>100 мкмоль/л) [20].

Биологическое значение Нсу связано с его участием в метаболизме метионина и синтезе ключевых

биомолекул, в том числе – цистеина и глутатиона – ключевого антиоксиданта клетки [36]. Кроме того, через цикл метилирования Нсу влияет на синтез S-аденозилметионина (SAM) – универсального донора метильных групп, необходимых для метилирования ДНК, РНК, белков и липидов.

Избыточное накопление гомоцистеина является неблагоприятным фактором, обуславливающим развитие патологии. Ещё в середине XX века было обнаружено наследственное заболевание гомоцистинурия, при котором резко повышенный Нсу приводит к тромбозам, атеросклерозу и другим поражениям у молодых пациентов. Позднее приобретённые умеренные повышения уровня Нсу были связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных нарушений и осложнений беременности [12,20,35,38]. Таким образом, уровень Нсу рассматривается как важный биомаркер метаболизма метионина, а гипергомоцистеинемия является фактором, потенциально влияющим на здоровье сердечно-сосудистой и других систем.

Биотрансформация гомоцистеина и кофакторы фолатного цикла

Биотрансформация накопившегося в организме Нсу происходит двумя основными путями: реметилированием до метионина или необратимым превращением в цистеин посредством транссульфурации [21]. Эти процессы тесно связаны с фолатным циклом и требуют участия ферментов и витаминов группы В (рис.1.)

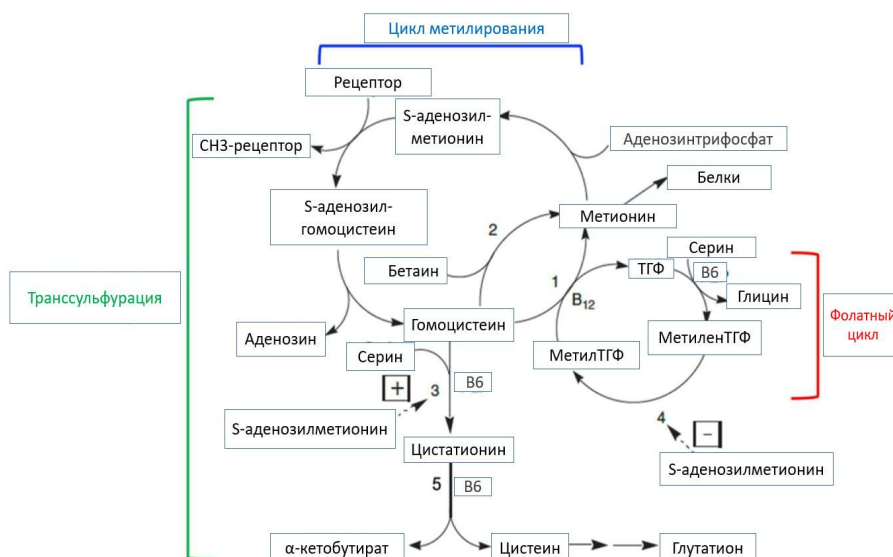


Рис. 1. Схема метаболизма гомоцистеина: связи метилирующего цикла, пути транссульфурации и фолатного цикла (упрощено по материалам McCaddon & Miller, 2023). Показаны основные реакции: (1) реметилирование Нсу до метионина с участием 5-МТГФ, фермента МТR и В-12; (2) альтернативное реметилирование Нсу бетаином при участии фермента ВНMT; транссульфурация: (3) конденсация Нсу с серином с образованием цистатионина при участии фермента CBS и В-6; (4) образование 5-МТГФ из 5,10-МТГФ при участии фермента МТHFR и В-2; (5) расщепление цистатионина до цистеина при участии фермента СТН и В-6. Знаком «+» обозначена активация CBS высокими концентрациями SAM, а знаком «-» – ингибирование МТHFR высоким SAM, переключающее процесс реметилирования Нсу на транссульфурацию.

При реметилировании Нсу присоединяет метильную группу и вновь превращается в метионин. Основная реакция реметилирования катализируется ферментом метионинсинтазой (MTR), который требует участия в качестве кофактора витамин В-12 (метилкобаламина). Донором метильной группы в данной реакции выступает 5-метил-тетрагидрофолат (5-МТГФ) – активная форма фолиевой кислоты (витамина В-9). Образование 5-МТГФ происходит из 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-МТГФ) при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Другая, альтернативная реакция реметилирования протекает в печени с участием фермента бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (BHMT), где донором метила служит бетаин (производный холина) [21,28,36].

Если в организме имеется избыток метионина, то высокие концентрации S-аденозилметионина (SAM), активируя фермент цистатионин-β-синтазу (CBS) и ингибируя MTHFR, «переключают» процесс реметилирования Нсу на процесс транссульфурации, что приводит к необратимой деградации соединения и выведению продуктов реакции выделительной системой. При этом при участии (CBS) происходит конденсация Нсу с серином с образованием цистатионина. Эта реакция требует присутствия в качестве кофактора пиридоксаль-5-фосфата (витамина В-6). Далее при участии цистатион-γ-лиазы (СТН) и В-6 цистатионин расщепляется с образованием цистеина, который может использоваться для синтеза глутатиона или сульфатироваться и выводиться из организма с мочой [28,36].

Таким образом, в процессах трансформации и удаления избытков Нсу обязательными кофакторами выступают несколько витаминов: В-9, необходимый для образования донора метильной группы 5-МТГФ, В-12 – кофактор фермента MTR и В-6 – кофермент энзимов транссульфурации. Кроме того, для работы метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), которая катализирует образование 5-МТГФ из 5,10-МТГФ, необходим рибофлавин (витамин В-2) [36]. При недостатке любого из этих витаминов нарушается течение биореакций на соответствующем этапе метаболизма, что ведет к накоплению Нсу. Так, известными причинами повышения уровня Нсу являются недостаточное потребление или нарушение всасывания фолиевой кислоты (при хроническом алкоголизме, мальабсорбции, беременности, гемолитической анемии), витамина В-12 (при пернициозной анемии или строгом веганстве) или В-6 (при алкоголизме, приеме изониазида) [12]. Кроме того, на уровень Нсу влияют возраст и пол: у мужчин и пожилых людей обычно концентрация Нсу в крови несколько выше, что связывают со сниженным уровнем эстрогенов и возможным субклиническим возрастным дефицитом витаминов [8,39,40]. На фолатный метаболизм и повышение уровня Нсу влияют метотрексат, являющийся антагонистом фолиевой кислоты

[32,36], противосудорожные препараты фенитоин и карбамазепин, ускоряющие метаболизм фолатов [31]. С умеренным повышением уровня Нсу связаны курение и чрезмерное употребление кофе [27]. К накоплению Нсу и гипергомоцистеинемии приводят нарушение экскреции метаболитов при хронической почечной недостаточности, гипотиреоз, псориаз, злокачественные опухоли [12, 21,27]. Таким образом, формированию В-дефицитных состояний, а следовательно, и гипергомоцистеинемии способствует образ жизни, сопутствующие заболевания и прием некоторых лекарственных препаратов. Кроме дефицита кофакторов крайне высокие уровни Нсу – даже при нормальном витаминном статусе – могут вызывать наследственные дефекты ферментов метаболизма Нсу [37].

На основании изложенного можно заключить, что уровень Нсу – интегральный показатель состояния метилирования, фолатного метаболизма и транссульфурации, зависящий от генетического фона и приобретённых факторов, для интерпретации которого важно учитывать все возможные причины его накопления в организме.

Вовлеченность гомоцистеина в развитие эндотелиальной дисфункции

Одним из важнейших биологических эффектов повышенного уровня Нсу является токсическое влияние на эндотелий, вследствие чего гипергомоцистеинемия считается независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов – играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса посредством выделения вазодилаторов, таких как оксид азота (NO), простациклин (PGI₂) и эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) [1] и поддержания противосвертывающего, противовоспалительного состояния сосудистой стенки. Повреждение эндотелия при гипергомоцистеинемии происходит посредством ряда механизмов, включая окислительный стресс, нарушение синтеза NO, активацию воспаления, повышение тромбогенности, эпигенетические процессы.

Избыток Нсу приводит к образованию реактивных форм кислорода (РФК) и нарушению антиоксидантных систем клетки. Нсу способен увеличивать активность фермента NADPH-оксидазы в эндотелиальных клетках, что повышает продукцию супероксид-радикалов. Одновременно Нсу может истощать запасы антиоксидантов, например, снижать уровень глутатиона, и инактивировать ферменты антиоксидантной защиты. Результатом этого является оксидативный стресс, повреждающий эндотелиальные клетки и нарушающий их функции [10, 36].

При повышении концентрации в плазме крови Нсу подавляет биодоступность ключевого вазодилатора NO. Показано, что Нсу уменьшает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и непосредственно нейтрализует NO путем образования пероксинитрита:

в экспериментах на клетках пупочной вены человека Hсу ингибировал продукцию NO и приводил к дисфункции эндотелия [13,27]. Снижение NO вызывает потерю сосудорасширяющих и антиагрегантных свойств эндотелия, способствуя спазму сосудов и тромбообразованию.

Повышенный уровень Hсу индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул в эндотелии, вызывая эндотелиальную активацию [10]. Это проявляется привлечением моноцитов и формированием отложений липопротеинов в сосудах [13]. Протромботическое действие Hсу также обусловлено его способностью подавлять активацию протеина C (путем ингибирования комплекса тромбин-тромбомодулин) и препятствовать инактивации фактора Va активированным протеином C. Это приводит к формированию фенотипа приобретенной резистентности к активированному протеину C и сдвигу гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции [16]. Накопление гомоцистеинтиолактонов (циклического производного Hсу) приводит к модификации белков (гомоцистеинилированию), что делает их дисфункциональными и иммуногенными. В совокупности эти эффекты способствуют развитию атеросклеротических бляшек и тромбозам [13].

Избыток гомоцистеина сопровождается повышением уровня S-аденозилгомоцистеина (SAH) – продукта, который образуется при высвобождении Hсу из SAM. SAH является сильным ингибитором метилтрансфераз. Гипергомоцистеинемия приводит к внутриклеточному накоплению SAH и, как следствие, глобальному гипометилированию ДНК и гистонов. Это нарушение эпигенетических процессов в эндотелии может изменять экспрессию генов, связанных с делением клеток, воспалением и апоптозом, тем самым дополнительно ухудшая функцию сосудистой стенки [10,13].

Клинические наблюдения подтверждают патогенетическую значимость Hсу в развитии эндотелиальной дисфункции: у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом уровень гомоцистеина в среднем выше, чем у здоровых, и даже небольшое превышение нормы Hсу повышает риск инфаркта в несколько раз [27]. Вероятно, воздействие на клинические исходы зависит от изначального риска, обусловленного совокупностью факторов, и степени гипергомоцистеинемии. Тем не менее, патогенетическая связь между гипергомоцистеинемией и эндотелиальной дисфункцией считается доказанной.

Эпигенетические и метаболические аспекты нарушений обмена гомоцистеина при лейкозогенезе

Фолиевая кислота используется для синтеза, восстановления и метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Дезоксиуридинмонофосфат (dUMP) за счет добавления метильной группы ферментом тимидилатсинтазой приводит к синтезу дезокситимидинмонофосфата (dTMP) с последую-

щим его фосфорилированием до дезоксинуклеотидтрифосфата (dNTP) и тимидинтрифосфата (dTTP). Тимидинтрифосфат (dTTP) является одной из четырех дезоксирибонуклеиновых кислот, необходимых для синтеза и репарации ДНК. Дефицит фолата блокирует превращение дезоксиуридинмонофосфата (dUMP) в дезокситимидинмонофосфат (dTMP), что приводит к избытку дезоксиуридинтрифосфата (dUTP) и увеличивает вероятность неправильного включения урацила в ДНК вместо тимидина. Постоянное замещение тимидина урацилом, в конечном итоге, приведет к неэффективной репарации и дестабилизации ДНК, и далее – к хромосомным aberrациям и потенциально злокачественной трансформации [2].

Важным биологическим эффектом нарушения фолатного цикла является гипометилирование ДНК, приводящее к aberrантной активации онкогенов. Фолатный цикл является основным поставщиком одноуглеродных групп для синтеза S-аденозилметионина (SAM) – универсального донора метильных групп. SAM является основным метильным компонентом многих реакций в организме, включая метилирование ДНК и РНК [24]. Дефицит фолатов или снижение активности ферментов фолатного цикла ведет к снижению пула SAM, что влечет за собой нарушение процессов метилирования ДНК. В контексте онкогенеза это приводит к двум ключевым последствиям: тотальному гипометилированию ДНК и гипометилированию промоторов протоонкогенов. Снижение уровня метилирования в некодирующих регионах и повторяющихся последовательностях (таких как транспозоны класса I – LINE-1, CpG-островки ДНК) вызывает геномную нестабильность, что может способствовать хромосомным перестройкам, в том числе, характерным для гемобластозов [4, 23,24,26]. Недостаточное метилирование регуляторных участков генов, ответственных за пролиферацию и выживаемость клеток, приводит к их aberrантной активации. Нарушение баланса метильных групп становится триггером для экспрессии онкогенов, которые в норме должны быть эпигенетически «заблокированы» [9]. Таким образом, нарушения фолатного цикла являются не просто маркером метаболического стресса, но и активным эпигенетическим модификатором, подготавливающим почву для злокачественной трансформации клеток крови [5].

Возникшие в результате генетических и эпигенетических изменений злокачественные клетки характеризуются высокой скоростью пролиферации, что обуславливает их повышенную потребность в пуринах и пиримидинах и приводит к активному потреблению метионина. Несмотря на то, что опухолевые клетки легко синтезируют метионин из Hсу, они не способны пролиферировать при дефиците экзогенного метионина (эффект Хофмана) [14]. Потребность в метилировании и метаболизм метионина в раковых клетках обуславливает высокий уровень SAM, кото-

рый аллостерически ингибирует метилентетрагидрофолат-редуктазу (MTHFR), предотвращая реметилирование Hcy и обуславливая его накопление.

При лейкозогенезе накопление Hcy в костномозговом пространстве оказывает комплексное воздействие на микроокружение (нишу), стимулирует выработку активных форм кислорода, вызывая окислительный стресс и повреждая стромальные клетки. Локально воздействуя на эндотелий сосудов и форменные элементы крови, избыток Hcy может формировать состояние гиперкоагуляции и «тромботической готовности» в сосудистом русле костного мозга [16].

Детальное изучение метаболических путей и биологических эффектов Hcy создает предпосылки для глубокого анализа конкретных нозологических форм гемобластозов, в том числе – хронического миелоидного лейкоза.

Уровень гомоцистена у Ph/BCR::ABL1-позитивных больных ХМЛ

Рядом исследований была доказана связь между повышенным уровнем Hcy и различными злокачественными новообразованиями [12,17,34]. Повышение Hcy при неопластическом процессе объясняется активным ростом опухолевых клеток [19]. Классическим примером злокачественного процесса, при котором клиническую манифестацию заболевания обуславливает быстрое нарастание объема опухоли, проявляющееся гиперлейкоцитозом, является хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ). ХМЛ – это миелопролиферативное новообразование, характеризующееся наличием в лейкозных клетках хромосомной транслокации t(9;22)(q34;q11.2), ведущей к образованию онкогена гена BCR::ABL1, кодирующего тирозинкиназу с неограниченной активностью [30].

Внедрение в клиническую практику таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 1-го, 2-го и 3-го поколений кардинальным образом повлияли на эффективность лечения данной гематологической неоплазии, повысив многолетнюю выживаемость и качество жизни большинства больных. Однако со временем до 40% больных теряют ответ на терапию ИТК по причине возникновения у них вторичных мутаций в тирозинкиназном домене BCR::ABL1. В связи с этим актуальным остается вопрос поиска доступных маркеров, позволяющих своевременно распознавать активизацию опухолевого процесса и выявлять потерю ответа на терапию до появления клинически значимых изменений в клеточном составе крови. Одним из таких биомаркеров может являться витамин В-12 [11]. Известно, что при миелопролиферативных заболеваниях, включая ХМЛ, в сыворотке крови часто повышен уровень В-12, который обусловлен повышением содержания связывающего витамин транскобаламина I (гаптокоррина), продуцируемого гранулоцитами. Однако, при ХМЛ связывая значительную часть циркулирующего В-12 и повышая его общий уровень, транскобаламин I делает его недоступным

для метаболических процессов клеток, обуславливая функциональный дефицит В-12. В результате в дебюте заболевания у больных ХМЛ может определяться функциональный дефицит В-12 и повышение уровня Hcy [11, 25].

При этом в литературе нет данных о критически повышенном уровне Hcy: исследователи отмечают, что у большинства пациентов в момент диагностики уровень Hcy близок к нормальным показателям или умеренно повышен. Возможно это связано с тем, что даже при скрытом функциональном дефиците витамина В-12 запас В-6 у многих больных сохранён, и элиминация Hcy может осуществляться путем транссульфурации. Тем не менее, в подгруппе пациентов с исходно низким статусом фолатов и В-12 (например, у пожилых или с алиментарным дефицитом витаминов) до начала лечения ХМЛ может наблюдаться умеренная гипергомоцистеинемия. Кроме того, в литературе (Н.Коiso и соавт., 2011) описаны единичные наблюдения комбинации ХМЛ и В-12-дефицитной (мегалобластной) анемии, при которой отмечались очень высокие значения Hcy.

Применительно к больным ХМЛ понимание роли Hcy также важно ввиду того, что некоторые ИТК способны повышать риск атеросклеротических осложнений, вызывая эндотелиальную дисфункцию, патогенетические механизмы которой не вполне изучены. У таких пациентов гипергомоцистеинемия может выступать дополнительным проатерогенным фактором.

Клинико-биологическая значимость, новизна и перспективы изучения гипергомоцистеинемии в онкогематологии

Обобщение представленных данных позволяет пересмотреть традиционный взгляд на гипергомоцистеинемия исключительно как на фактор сердечно-сосудистого риска. В контексте современной онкогематологии метаболизм Hcy и состояние фолатного цикла выступают в роли фундаментальных регуляторов не только системного гомеостаза, но и биологического поведения опухолевого клона.

Анализ научной литературы за последние десятилетия демонстрирует отчетливую смену парадигмы. Если ранние исследования фокусировались на прямой токсичности Hcy для эндотелия, то современные работы, такие как исследования М.М. Zarou (2021) и J. Zhu (2021), подчеркивают роль одноуглеродного обмена в эпигенетическом ландшафте лейкозных клеток. Интерпретация в рамках данного обзора механизмов «метаболического захвата» ресурсов фолатного цикла опухолевыми клетками позволяет объяснить патогенетическую связь между пролиферативной активностью при Ph-позитивном ХМЛ и формированием функционального дефицита витаминов В9 и В12.

Особую научную новизну представляет рассмотрение гипергомоцистеинемии как фактора, индуцирующего геномную нестабильность через гипомети-

лирование мобильных элементов LINE-1. Это создает молекулярные предпосылки для возникновения вторичных хромосомных перестроек, что критически важно для понимания механизмов прогрессии ХМЛ и формирования резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Таким образом, статус метилирования ДНК, зависящий от уровня Hcy, становится связующим звеном между метаболическим стрессом и генетической дестабилизацией в лейкозной клетке.

Не менее важным аспектом является раскрытое в ходе анализа противоречие относительно уровня витамина B12 у больных ХМЛ. Традиционная интерпретация высоких значений B12 в плазме при миелолипролиферации часто является диагностической ловушкой, маскирующей реальное внутриклеточное истощение кофакторов из-за избытка транскобаламинов. Этот факт диктует необходимость комплексной оценки гипергомоцистеинемии и витаминного статуса для более точного прогнозирования клинических исходов.

Влияние Hcy на микроокружение костного мозга через формирование «тромботической готовности» ниши и активацию фактора V при одновременном подавлении пути протеина C (N. Vanuyan, 2021) открывает новые горизонты в понимании выживаемости лейкозных стволовых клеток. Состояние гиперкоагуляции в сосудистой нише может выступать физическим и биохимическим барьером, снижающим эффективность эрадикации остаточных лейкозных клеток.

С практической точки зрения, оценка уровня гомотеистеина у больных Ph⁺ ХМЛ приобретает двойное значение: прогностическое – как маркер интенсивности метаболического обмена и риска эпигенетических сбоев и терапевтическое – как необходимый элемент скрининга перед назначением ИТК второго и третьего поколений (таких как нилотиниб и понатиниб), обладающих потенциальной кардиоваскулярной токсичностью.

Доказательная база, на которую опирается обзор, включает мета-анализы, крупные когортные и фундаментальные исследования, а также публикации в авторитетных научных изданиях.

Резюмируя, можно утверждать, что фолатный цикл представляет собой релевантную терапевтическую мишень. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть сфокусированы на разработке алгоритмов сопроводительной терапии, направленной на коррекцию гипергомоцистеинемии, что позволит не только снизить сосудистые риски, но и потенциально повысить чувствительность лейкозного клона к основной патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Hcy является биологически активным метаболитом. Нарушение механизмов реметилирования и транссульфурации Hcy, обусловленное наследственными причинами или приобретенными факторами, приводит к гипергомоцистеинемии и увеличивает риск развития ряда патологических состояний, вклю-

чая сердечно-сосудистые осложнения, эндотелиальную дисфункцию. Повышенный уровень Hcy связан и с патогенезом злокачественных новообразований, в том числе и с гематологической неоплазией. У больных ХМЛ изменения уровня Hcy происходят под воздействием как самого заболевания, так и проводимой терапии. Потенциально Hcy и кофакторы фолатного цикла могли бы использоваться в качестве индикаторов активности роста опухолевых клеток и дополнительных маркеров риска кардиоваскулярных осложнений при терапии ИТК, однако прежде чем можно будет дать окончательные рекомендации, необходимы дальнейшие исследования. Понимание фундаментальных основ обмена гомотеистеина необходимо для разработки новых стратегий сопроводительной терапии и оценки рисков при гемобластозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. А., Тишков А. В., Митрейкин В. Ф., and Власов Т. Д. «Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем?» Артериальная гипертензия, vol. 26, no. 2, 2020, pp. 211-218. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218
2. Конорев М.Р. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности // Вестник фармации. -2022. №1, т.95. -С. 68-79. DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.1.68>
3. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Jan;43(1):1-7. doi: 10.1590/s0100-879x2009007500021.
4. Casarotto M, Lupato V, Giurato G, et al. LINE-1 hypomethylation is associated with poor outcomes in locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Clin Epigenetics.* 2022 Dec 12;14(1):171. doi: 10.1186/s13148-022-01386-5.
5. Chang WL, Ghosh J, Cooper HS, et al. Folic Acid Supplementation Promotes Hypomethylation in Both the Inflamed Colonic Mucosa and Colitis-Associated Dysplasia. *Cancers (Basel).* 2023 May 27;15(11):2949. doi: 10.3390/cancers15112949.
6. Chang Y, Li Y, Guo X, et al. The Prevalence of Hypertension Accompanied by High Homocysteine and its Risk Factors in a Rural Population: A Cross-Sectional Study from Northeast China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Apr 3;14(4):376. doi: 10.3390/ijerph14040376.
7. Chen W, Feng J, Ji P, et al/ Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2023 Aug 23;24(1):247. doi: 10.1186/s12882-023-03295-y.
8. Cohen E, Margalit I, Shochat T, et al. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr Metab*

- Cardiovasc Dis. 2019 Jan;29(1):9-14. doi: 10.1016/j.numecd.2018.09.003.
9. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab.* 2017 Jan 10;25(1):27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009.
 10. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 17;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867.
 11. Fadul A, Abdalla E, Mohamed A, et al. Elevated Vitamin B12 Levels in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients: A Potential Diagnostic and Prognostic Marker. *J Blood Med.* 2024 Dec 27;15:549-556. doi: 10.2147/JBM.S474393.
 12. Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med.* 2019 Feb 21;51(2):1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0216-4.
 13. Jakubowski H, Witucki L. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 16;26(2):746. doi: 10.3390/ijms26020746.
 14. Kaiser P. Methionine Dependence of Cancer. *Biomolecules.* 2020 Apr 8;10(4):568. doi: 10.3390/biom10040568.
 15. Licking N, Murchison C, Cholerton B, et al. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Nov;44:1-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.005.
 16. Litvinov RI, Peshkova AD, Le Minh G, et al. Effects of Hyperhomocysteinemia on the Platelet-Driven Contraction of Blood Clots. *Metabolites.* 2021 Jun 1;11(6):354. doi: 10.3390/metabo11060354.
 17. Liu Z, Cui C, Wang X, et al. Plasma Levels of Homocysteine and the Occurrence and Progression of Rectal Cancer. *Med Sci Monit.* 2018 Mar 27;24:1776-1783. doi: 10.12659/MSM.909217.
 18. Lu M, Peng K, Song L, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Methylene tetrahydrofolate Reductase and Risk of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2022 May 31;2022:4568145. doi: 10.1155/2022/4568145.
 19. Majumder A. Targeting Homocysteine and Hydrogen Sulfide Balance as Future Therapeutics in Cancer Treatment. *Antioxidants (Basel).* 2023 Jul 29;12(8):1520. doi: 10.3390/antiox12081520.
 20. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 17;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
 21. McCaddon A, Miller JW. Homocysteine—a retrospective and prospective appraisal. *Front Nutr.* 2023 Jun 13;10:1179807. doi: 10.3389/fnut.2023.1179807.
 22. Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc.* 2017 Mar;80(3):147-153. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.
 23. Nunes AR, Baroudi K, Jaber M, et al. Saliva Spectral Signature and LINE-1 Methylation in Oral Cells: Impact of Air Pollution in São Paulo State Residents. *Scientifica (Cairo).* 2026 Jan 15;2026:6254270. doi: 10.1155/sci5/6254270.
 24. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep.* 2018 Sep;7(3):70-84. doi: 10.1007/s13668-018-0237-y.
 25. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Dambaeva OT, et al. [Hypervitaminosis B12 - a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases]. *Ter Arkh.* 2019 Aug 15;91(8):160-167. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000378. PMID: 32598769.
 26. Ponomaryova AA, Rykova EY, Gervas PA, et al. Aberrant Methylation of LINE-1 Transposable Elements: A Search for Cancer Biomarkers. *Cells.* 2020 Sep 2;9(9):2017. doi: 10.3390/cells9092017.
 27. Prasad K. Atherogenic Effect of Homocysteine, a Biomarker of Inflammation and Its Treatment. *Int J Angiol.* 2024 Jul 8;33(4):262-270. doi: 10.1055/s-0044-1788280.
 28. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur J Nutr.* 2020 Jun;59(4):1399-1411. doi: 10.1007/s00394-019-01993-8.
 29. Rong D, Liu J, Jia X, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for peripheral arterial disease in a Chinese Han population. *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:205-210. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.006.
 30. Santoro M, Mancuso S, Accurso V, et al. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *Front Physiol.* 2021 Jul 5;12:675811. doi: 10.3389/fphys.2021.675811.
 31. Sharma TK, Vardey SK, Sitaraman S. Homocysteine Metabolism and Hematological Parameters in Early Stage of Phenytoin Treated Epileptic Children. *Clin Lab.* 2017 Jul 1;63(7):1089-1097. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.161205.
 32. Tekaya R, Rouached L, Ben Ahmed H, et al. Variation of homocysteine levels in rheumatoid arthritis patients: relationship to inflammation, cardiovascular risk factors, and methotrexate. *Z Rheumatol.* 2023 Jan;82(Suppl 1):38-43. English. doi: 10.1007/s00393-021-01092-2.
 33. Tu W, Yan F, Chao B, et al. Status of hyperhomocysteinemia in China: results from the China Stroke High-risk Population Screening Program, 2018. *Front Med.* 2021 Dec;15(6):903-912. doi: 10.1007/s11684-021-0871-4.

34. Xu W, Cheng Y, Zhu H. Evaluation of an Association of Blood Homocysteine Levels With Gastric Cancer Risk From 27 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3700. doi: 10.1097/MD.0000000000003700.
35. Yadav BK, Maskey S, Bhattarai A, et al. Association of serum homocysteine with vitamin B12 and folate levels in women with pre-eclampsia in a tertiary health care center in Nepal. *BMC Womens Health*. 2024 Aug 9;24(1):451. doi: 10.1186/s12905-024-03284-9.
36. Yuan D, Chu J, Lin H, Zhu G, Qian J, Yu Y, Yao T, Ping F, Chen F, Liu X. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jan 16;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
37. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.
38. Zhang C, Hu Y, Cao X, et al. Lower water-soluble vitamins and higher homocysteine are associated with neurodegenerative diseases. *Sci Rep*. 2025 May 29;15(1):18866. doi: 10.1038/s41598-025-03859-y.
39. Zhao J, Li Z, Hou C, et al. Gender differences in risk factors for high plasma homocysteine levels based on a retrospective checkup cohort using a generalized estimating equation analysis. *Lipids Health Dis*. 2021 Apr 12;20(1):31. doi: 10.1186/s12944-021-01459-z.
40. Zhao Y, Zhang J. Clinical implication of homocysteine in premature acute coronary syndrome female patients: Its distribution and association with clinical characteristics and major adverse cardiovascular events risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 7;100(18):e25677. doi: 10.1097/MD.00000000000025677.
41. Zhu X, Wei J, Li J, et al. The causal role of homocysteine in multiple diseases: a systematic review of Mendelian randomization studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2025 May 20;22(1):45. doi: 10.1186/s12986-025-00933-0.
