

Никонова Л.В., Снежицкий В.А., Давыдчик Э.В.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Nikonova L., Snezhitsky V., Davidchuk E.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Возможности фармакологической коррекции гипергомоцистеинемии

The possibilities of hyperhomocysteinemia pharmacological correction

---

### Резюме

Сахарный диабет и патология сердечно-сосудистой системы представляют собой глобальную проблему медицины за счет высокой заболеваемости и развития тяжелых осложнений пациентов во всем мире. В связи с этим актуальным направлением в медицине является поиск новых факторов риска, идентификация которых позволила бы влиять на уровень заболеваемости и смертности от этих болезней. Также активно разрабатываются лечебные и профилактические мероприятия данной патологии.

**Ключевые слова:** витамины группы В, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, статины.

---

### Abstract

Diabetes mellitus and pathology of the cardiovascular system are a global problem of medicine due to the high morbidity and severe complications in patients all over the world. In this case the current trend in medicine is the search of new risk factors, which identification would allow to effect on the level of morbidity and mortality from these diseases. The therapeutic and preventive measures of this disease is being developed actively as well.

**Keywords:** B vitamins, homocysteine, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, ischemic heart disease, statins.

---

На сегодняшний день общеизвестно, что распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД) прогрессивно возрастает во всех странах мира. Основной причиной летальности пациентов с СД 2 являются макрососудистые осложнения (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий) [3, 23]. В современной литературе подробно описан патогенез диабетической ангиопатии, причем все большее внимание уделяется новым факторам риска развития и прогрессиру-

вания ангиопатий при указанной патологии. В настоящее время клинические и популяционные исследования доказали, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является таким же мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, как и гиперхолестеринемия, курение и артериальная гипертензия (АГ). Холестерин и липопротеины низкой плотности участвуют в атерогенезе как переносчики гомоцистеина в форме гомоцистеина-агрегатов [6, 10, 32]. Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии достоверно установлена в ходе Фрамингемского исследования [42]. Связь эта оказалась настолько значимой, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза [4, 42]. Исследование European Collaborative Study выявило, что ГГЦ представляет собой независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [28, 42, 43]. Наиболее достоверные доказательства связи между ССЗ и гомоцистеином получены в ходе проспективных когортных исследований – Physicians Health Study, British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study [18, 42].

В конце 1960-х гг. врач Kilmer McCully заподозрил связь между гомоцистеином и заболеваниями артерий. В 1962 г. был открыт синдром гомоцистинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионин-β-синтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие ССЗ и очень высокая частота тромбозов. Kilmer McCully углубленно изучал больных с высокими уровнями гомоцистеина в крови и обнаружил связь ГГЦ с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Он был убежден, что существует связь между уровнем гомоцистеина, витаминной недостаточностью и заболеваниями сердца. Исследования последних 15 лет подтвердили и углубили гомоцистеиновую теорию развития сосудистых нарушений [41].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, образуется в организме человека в результате метаболизма метионина. Гомоцистеин является промежуточным звеном во многих важных обменных процессах, в том числе в обмене фолатов, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов (используются в организме для построения нуклеиновых кислот). При нарушении синтеза нуклеиновых кислот в первую очередь страдают быстроделющиеся клетки [2]. Метаболизм гомоцистеина происходит с участием ферментов – метилентетрагидрофолатредуктазы и цистатион-β-синтазы. Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и B<sub>9</sub>. Метионин преобразуется в S-аденозилметионин (SAM) при участии фермента метионинаденозилтрансферазы. В результате реакций метилирования, осуществляемых метилтрансферазами, SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). В дальнейшем SAH подвергается гидролизу посредством SAH-гидролазы с образованием гомоцистеина и аденозина. Этот каскад ферментативных реакций, обозначаемый как трансметилирование, происходит практически в каждой клетке организма. SAM-зависимые реакции трансметилирования важны для множества клеточных процессов, таких как метилирование нуклеиновых кислот, протеинов и фосфолипидов. Существует несколько путей биотрансфор-

Первое упоминание о гомоцистеине относится к 1932 г., когда De Vigneaud открыл продукт деметилирования метионина – гомоцистеин.

Гомоцистеин может также превращаться в цистеин.

мации гомоцистеина в организме. Он может обратно преобразоваться в метионин двумя способами. Во-первых, метионин может быть восстановлен из гомоцистеина с помощью метионинсинтазы, использующей в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолат. Этот путь реметилирования распространен повсеместно, в основном в клетках печени, а у некоторых видов в почках. Во-вторых, глицин-бетаин может также повторно метилироваться до метионина с участием бетаингомоцистеинметилтрансферазы. Под действием цистатионин-β-синтазы гомоцистеин и серин образуют цистатионин, который может разрушаться цистатионин-γ-лиазой до цистеина и α-кетобутирата, метаболизируемого далее ферментами до сукцинил-КоА. Эта серия реакций, превращающая гомоцистеин в цистеин, происходит в печени, почках, тонком кишечнике и поджелудочной железе. Гомоцистеин также может выводиться из клеток в кровь, но транспортеры этого процесса пока не идентифицированы. Эти два пути превращения гомоцистеина (реметилирование до метионина, требующее наличие фолата и  $B_{12}$ , и превращение в цистатионин, требующее пиридоксальфосфата) координируются 5-аденозилметионином, действующим как аллостерический ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы и как активатор цистатионин-β-синтазы [30, 44]. Уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной ГГЦ, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой ГГЦ. С возрастом уровень гомоцистеина постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни гомоцистеина у мужчин – большей мышечной массой. На уровень гомоцистеина влияет прием целого ряда лекарств. Особенное значение имеют метотрексат, противосудорожные препараты, закись азота, метформин, антагонисты  $H_2$ -рецепторов, эуфиллин. Еще одним фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, являются некоторые сопутствующие заболевания, в первую очередь витаминдефицитные состояния и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз, лейкозы, системная красная волчанка, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы могут способствовать значительному росту уровня гомоцистеина в крови. Это происходит не только за счет уменьшения содержания витамина  $B_6$ , но также вследствие снижения активности печеночных ферментов, участвующих в процессе обмена гомоцистеина. Одной из главных причин витаминдефицитных состояний, приводящих к ГГЦ, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов. Это объясняет более высокую частоту сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также то, что при  $B_{12}$ -витаминдефиците частой причиной смерти служат инсульты и инфаркты. Одним из важных факторов, способствующих ГГЦ, является наследственная предрасположенность [7, 14, 27, 40, 41, 45].

В последние годы активно обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку. Предполагается, что гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови

с образованием гомоцистеина, смешанных дисульфидов гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактона. В процессе окисления сульфгидрильных групп образуются реактивные субстанции кислорода [42]. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций, а также окисление ЛПНП, непосредственная активация коагуляционного каскада [24]. Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, инактивируют азотную окись, являются цитотоксичными по отношению к эндотелиоциту. В условиях гомоцистеинемии понижается синтез простаглицлина, а также усиливается рост артериальных гладкомышечных клеток. В итоге сосуды теряют эластичность, снижается их способность к дилатации, что в значительной степени обусловлено дисфункцией эндотелия [42]. По данным А. Tawakoletal (2002), острая ГГЦ вызывала нарушение дилатации коронарных артерий, связанное со снижением биодоступности оксида азота, обусловленного окислительным стрессом, развитию которого способствует ГГЦ [32]. В литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, блокируя его связывание с эндотелиоцитами, увеличивает сродство липопротеина(а) с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С, повышая тем самым активность тромбина. Кроме того, гомоцистеин стимулирует некоторые факторы свертывания – V (за счет гомоцистеин-индуцированного повреждения эндотелия), X и XII [17, 42]. Гомоцистеин является атерогенным фактором, играющим важную роль на ранних стадиях атерогенеза: ингибирование роста эндотелиальных клеток, прооксидантное воздействие, митогенное влияние на гладкомышечные клетки, стимулирование аккумуляции белков в атероме и биосинтеза коллагена [15, 42]. Ранее считалось, что холестерин повреждает стенки сосудов. Но имеются сведения о том, что первичное повреждение стенки сосудов (эндотелия) происходит под действием гомоцистеина, который вызывает образование «царапин» на внутренней выстилке сосудов. Это происходит под влиянием активных форм кислорода, которые образуются при аутоокислении гомоцистеина. Защищаясь, организм пытается «заклеить» поврежденное место сначала кровяными тромбами, затем бляшками холестерина. Неровность внутренней поверхности сосуда создает условия для накопления еще больших количеств холестерина, ведет к уплотнению и закупориванию сосудов. Роль гомоцистеина в возникновении сердечно-сосудистых болезней объясняет многие явления, которые не могли быть объяснены холестерином. Поэтому в настоящее время определение гомоцистеина в сыворотке крови используют в качестве маркера развития ИБС. А высокие уровни гомоцистеина у больных ИБС являются четким предвестником острых явлений [2]. Гомоцистеин может рассматриваться как фактор риска в преคลินิกеской стадии ИБС, так как его концентрация прямо связана с толщиной интимо-медиального сегмента сонной артерии [33,42]. В исследовании J. Selhubи соавт. продемонстрирована связь между концентрацией гомоцистеина и экстракраниальными каротидными стенозами [29, 42]. Streifler J. и соавт. обнаружили, что у лиц с гемодинамически значимыми стенозами (>50%) и очаговой мозговой

W. Fuetal. (2002) доказали, что гомоцистеин влияет на чувствительность тканей к оксиду азота [17,32].

В литературе имеются сведения и о высокой частоте развития рестенозов коронарных артерий после выполнения ангиопластики у лиц с ГГЦ [31, 41].

симптоматикой ГГЦ встречается в 3 раза чаще, чем у бессимптомных пациентов с теми же степенями стенозов [39, 42].

Актуальным является вопрос изучения ГГЦ у пациентов с СД. Причиной ГГЦ при СД является гипергликемия, которая способствует потере витаминов группы В, играющих важную роль в обмене гомоцистеина. Для ГГЦ при СД характерным является повреждение сосудов, которое вызвано оксидативным стрессом (дисфункция и усиление пролиферации эндотелия, а также пролиферация гладкомышечных клеток). У пациентов с СД гомоцистеин может взаимодействовать с недоокисленными продуктами гликолиза, что в ряде случаев приводит к повреждению эндотелиальных клеток и ускорению развития ССЗ. При сочетании СД и повышенного уровня гомоцистеина чаще возникают сосудистые осложнения [24]. Также известно, что обмен метионина смещен в сторону ГГЦ у пациентов с СД, особенно 2-го типа. Течение СД 2-го типа у 41% пациентов сопровождается возникновением макроангиопатий. Инъекции инсулина таким пациентам существенно не повышали активность реметилирования гомоцистеина и не увеличивали его транссульфурацию, что, несомненно, влияло на невосприимчивость клеточных рецепторов к инсулину и ухудшало обратный транспорт гомоцистеина в клетки. Эта аномалия также является одним из звеньев патогенеза раннего атеротромбоза у пациентов с СД 2-го типа [13, 48]. У пациентов с СД ИБС отличается тяжестью и плохим прогнозом. Это связано с рядом обстоятельств. Во-первых, с морфологической точки зрения коронарная болезнь у пациентов с СД относится к наиболее неблагоприятному «периферическому» типу, когда поражаются дистальные отделы венечных и других артерий сердца. Во-вторых, гиперинсулинемия, гипергликемия и оксидативный стресс вызывают специфическое повреждение миокарда – «диабетическую кардиомиопатию». В-третьих, коронаропатия и кардиомиопатия сочетаются с диабетической кардиальной вегетативной невропатией. По этим причинам ИБС, в том числе инфаркт миокарда, у пациентов с СД имеет тяжелое течение и другие особенности, в частности отсутствует болевой синдром. Следует заметить, что роль автономной невропатии в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений СД 2-го типа не ограничивается клиническими масками «атипичной стенокардии» и «безболевого инфаркта миокарда». Диабетическую кардиальную вегетативную невропатию рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии, по аналогии с гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией, ожирением, АГ, ГГЦ [26]. Согласно международным стандартам пациентам с СД 2-го типа для компенсации углеводного обмена показано назначение препарата группы бигуанидов – метформина. Следует отметить, что данный препарат ассоциирован со снижением ССЗ – одной из основных причин смерти у пациентов с СД 2-го типа [19, 21, 37]. В то же время существуют побочные явления применения метформина. Так, нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> может привести к увеличению риска развития его дефицита [22, 46, 47, 50]. Снижение концентрации витамина В<sub>12</sub> не является транзитным и усугубляется пропорционально длительности применения препарата [1, 5, 12, 19]. Существуют сообщения о том, что терапия метформином может быть обусловлена уменьшением концентрации фолиевой кислоты, однако механизм этого явления

Сердечно-сосудистая патология остается главной причиной инвалидности и преждевременной смерти у пациентов с СД.

до сих пор не определен [8, 9, 11, 19]. И наконец, сочетанное снижение концентрации фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  в свою очередь может привести к увеличению концентрации гомоцистеина, что является независимым фактором риска ССЗ, особенно у лиц с СД 2-го типа [8, 19, 34, 49]. В то же время необходимо обратить внимание, что увеличение концентрации гомоцистеина происходит только при таком снижении всасывания витамина  $B_{12}$ , которое вызывает макроцитарную анемию, полинейропатию и умственные нарушения. Таким образом, существует необходимость рутинного определения уровня витамина  $B_{12}$  у пациентов, длительно получающих терапию метформином [12, 19, 35, 36].

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Дефицит витаминов  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ , возникший в результате особенностей диеты и нарушения абсорбции, признан одним из основных факторов развития ГГЦ. Установлено, что применение препаратов витаминов группы В позволяет уменьшить содержание гомоцистеина в крови [16, 24]. На основании гомоцистеиновой теории развития атеросклероза объясняется наличие возможной связи ГГЦ с формированием сосудистой патологии. Установлено, что применение высоких доз витаминов группы В способствовало значительному снижению прогрессирования атеросклероза на ранних стадиях [20, 24]. Витамины группы В улучшают обмен веществ в нервной ткани, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения, и как следствие, повышают скорость проведения возбуждения по нервным волокнам. Витамин  $B_1$  (тиамин) необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина. В процессе метаболизма тиамин происходит фосфорилирование с синтезом тиаминдифосфата и тиаминтрифосфата, являющихся биологически активными веществами. Тиаминдифосфат в качестве кофермента участвует в углеводном обмене, а также в метаболизме нервной ткани, влияя на скорость проведения электрического импульса в нервной ткани. Витамин  $B_1$  участвует также в жировом белковом, водно-солевом обмене. Витамин  $B_6$  (пиридоксин) в фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилировании, переаминировании); выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях; участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов – дофамина, норадреналина, адреналина, гистамина, ГАМК, участвуя таким образом в обеспечении синаптической передачи. Витамин  $B_6$  также участвует в 4 различных реакциях триптофанового метаболизма. Пиридоксин помогает эффективно использовать глюкозу в клетке, предохраняя организм от резких колебаний уровня глюкозы в крови; снижает уровень «вредных» липопротеинов низкой плотности, способствующих развитию атеросклероза сосудов, а также улучшает сократительную способность сердечной мышцы, активизирует кроветворение. Витамин  $B_{12}$  (цианокобаламин) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов. Цианокобаламин участвует в ряде биохимических реакций – в переносе метильных групп, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, креатинина, метионина, холина, в обмене аминокислот, углеводов, липидов, благоприятно влияет на процессы в нервной системе, активизирует ресинтез миелина (синтез нуклеиновых кислот и липидный

Тиамин выступает также как антиоксидант, защищая организм от разрушительного воздействия неблагоприятных факторов.

Основные функции  
витамина В<sub>9</sub> – участие  
в образовании  
эритроцитов  
и гемоглобина,  
регуляция процессов  
деления клеток.

состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламин и аденозилкобаламин – необходимы для репликации и роста клеток, т.е. для регенерации тканей. Витамин В<sub>12</sub> также стимулирует иммунитет путем усиления фагоцитарной активности лейкоцитов, препятствует отложению жировых клеток в паренхиму печени, нормализует артериальное давление [3]. Витамин В<sub>9</sub> – фолиевая кислота – сама по себе инертна, но в организме активизируется и участвует в синтезе РНК и ДНК и, следовательно, уменьшает количество ошибок во вновь образующихся клетках в активно растущих и обновляющихся тканях. Фолиевая кислота играет важную роль в обмене белков, образовании в организме некоторых аминокислот, стимулирует иммунную систему. Витамин В<sub>9</sub> оказывает благоприятное влияние также на жировой обмен в печени, обмен холестерина и некоторых витаминов. Фолиевая кислота имеет наибольший эффект в снижении базального уровня гомоцистеина в крови при отсутствии существенного дефицита витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>. Чтобы участвовать в клеточном метаболизме, фолиевая кислота и фолаты должны подвергнуться редуцированию. Фолиевая кислота должна сначала превратиться в дигидрофолат, а затем в тетрагидрофолат посредством ферментативного восстановления, которое катализируется ферментом дигидрофолатредуктазой. Затем тетрагидрофолат с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы может превратиться в биологически активную форму – L-метилфолат. Это превращение нужно, чтобы обеспечить L-метилфолат для реакции переноса одноуглеродных групп (передача метила), необходимого для синтеза пурина/пиримидина в процессе сборки ДНК и РНК, для метилирования ДНК и для регулирования метаболизма гомоцистеина [2].

Перспективным направлением в лечении ГЦЦ может быть применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Получены результаты, позволяющие предполагать, что снижение уровня гомоцистеина является одним из нелипидных эффектов статинов у больных с ССЗ. Гомоцистеин стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины могут оказывать положительный эффект у больных с ГЦЦ. Статины являются структурными ингибиторами фермента ГМК-КоА-редуктазы – основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина гепатоцит увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию холестерина в крови. Статины обладают сосудистыми и плеiotропными эффектами. На уровне сосудистой стенки они за счет уменьшения образования холестерина и ЛПНП увеличивают соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижают включение холестерина в субинтиму сосудов, способствуют стабилизации уже существующих атеросклеротических бляшек за счет уменьшения липидного ядра, а следовательно, снижают риск разрыва бляшки и тромбообразования. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с их основным действием, но и с плеiotропными эффектами. К таким эффектам относятся сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, увеличение выработки оксида азота и, как следствие,

вазодилатация, уменьшение агрегации тромбоцитов, тромбогенности, активация фибринолиза, уменьшение гипертрофии левого желудочка, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный (снижают уровень С-реактивного протеина), антиаритмический, антихолелитиазный эффекты. У пациентов с СД желательно использовать гидрофильные статины, так как липофильные препараты могут оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии GLUT-4 и дисрегулируя GLUT-1 в жировой ткани. Это способствует снижению инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину. Статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на  $\beta$ -клетку поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона [25, 28, 38, 42].

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Adams J.F., Clark J.S., Ireland J.T. (1983) Malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia*, vol. 24, pp. 16–18.
2. Ablaev N.R., Omirzakova K.K. (2008) Gomocisteini ego biomedicinskoe znachenie [Homocysteine and its biomedical importance]. *Pediatriya i detskaya hirurgiya*, no 1, pp. 31–34.
3. Ametov A.S., Soluyanov T.N. (2010) Rol' vitaminov gruppy V v lechenii diabeticheskoy polinejropatii [The role of b vitamins in the treatment of diabetic polineuropathy]. *Medicinskij sovet*, no 7, pp. 18–21.
4. Balthazar E. J. (1992) Closed – loop and strangulating intestinal obstructions: CT signs. *Radiology*, vol. 185, pp. 769–775.
5. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E. (2000) Increased intake of calcium reverses vitamin B<sub>12</sub> malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*, vol. 23, pp. 1227–1231.
6. Blacher J., Benetos A., Kirzin J. (2002) Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population. *American Journal of Cardiology*, vol. 90, no 6, pp. 591–595.
7. Bonitton-Kopp. C. (1993) Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. *Encyclopaedia of Pure Materia Medica*, vol. 24, pp. 1837–1843.
8. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folie acid intakes. *JAMA*, vol. 274, pp. 1049–1057.
9. Carlsen S.M., Folling I., Grill V., Scand J. (1997) Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, vol. 57, pp. 521–527.
10. Clarke R., Daly L., Robinson K. (1991) Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, pp. 114–155.
11. De Fronzo R.A., Goodman A.M. (1995) The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, pp. 541–549.
12. De Jager J., Kooy A., Lehert P. (2010) Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, vol. 340, pp. 2181.
13. Dzyak G., Koval' E., Kaplan P. (2004) Gipergomocisteinemiya i celesoobraznost' ee korekcii u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca [Hyperhomocysteinemia and the feasibility of its correction in patients with coronary heart disease]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, no 1, pp. 15–17.

14. Engl N. (1998) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 339, pp. 1349–1357.
15. Engelke K.A. (1996) Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperaemia in the human forearm. *Journal of Applied Physiology*, vol. 81, pp. 1807–1814.
16. Flieker L., Vasikaran S., Acres J.M. (2006) Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men. *Stroke*, vol. 37, pp. 547–549.
17. Fu W., Dudman N., Perry M., Wang X. (2002) Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis*, vol. 161, no 1, pp. 160–179.
18. Graham M. (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA*, vol. 277, no 22, pp. 1775–1781.
19. Hizhnyak O.O., Mikityuk M.R., Barabash N.E. (2014) Kompleksnoe lechenie i profilaktika diabeticheskoy polinejropatii [Integrated treatment and prevention of diabetic polyneuropathy]. *Zdorov'ya Ukraini*, pp. 44–45.
20. Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L. (2009) High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: randomized controlled trial. *Stroke*, vol. 40, no 3, pp. 730–736.
21. Kooy A., Leher P., Bets D. (2009) Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, vol. 169, pp. 616–625.
22. Kos E., Lizek M.J., Emanuele M.A. (2012) Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*, vol. 18, no 2, pp. 179–184.
23. Kravchun N. (2009) Strukturno-funkcional'nye i gemodinamicheskie izmeneniya serdca u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa [Structural-functional and hemodynamic changes of the heart in patients with diabetes mellitus of the 2nd type]. *Liki Ukraini*, vol. 11, no 5, pp. 98–101.
24. Kravchun N., Dunaeva I. (2012) Gipergomocisteinemiya, serdechno-sosudistye zabolevaniya i saharnyj diabet 2 tipa [Hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2]. *Zdorov'ya Ukraini*, no 4, pp. 52–53.
25. Li H., Lewis A., Brodsky S. (2002) Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells. *Circulation*, vol. 105, pp. 1037–1043.
26. Luk'yanchikov V., Zvereva I. (2009) Patogenez i profilaktika sosudistyh oslozhnenij pri metaboličeskom sindrome i saharnom diabete 2 tipa [Pathogenesis and prevention of cardiovascular complications in metabolic syndrome and diabetes type 2]. *RMZh*, no 10, pp. 717.
27. Masumoto A., Hirooka Y., Hironaga K. (2001) Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, vol. 88, pp. 1291–1294.
28. McCully K.S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *American Journal of Pathology*, vol. 56, pp. 111–128.
29. McQuillan B.M. (1999) Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation*, vol. 99, pp. 2383–2388.
30. Miroshnichenko I., Pticyna S., Kuznecova N., Kalmykov Yu. (2009) Gomocistein – predictor patologičeskikh izmenenij v organizme čeloveka [Homocysteine as a predictor of pathological changes in the human body]. *RMZh*, no 4, pp. 224.
31. Muhin N., Moiseev S., Fomin V. (2001) Gipergomocisteinemiya kak factor riska razvitiya zabol'evanij serdechno-sosudistoj sistemy [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for development of cardiovascular system]. *Kliničeskaya medicina*, no 6, pp. 7–13.
32. Murashko N., Kravchun P. (2008) Počemu aktual'na problema gipergomocisteinemii? [Why hyperhomocysteinemia is the issue of the day?]. *Liki Ukraini*, vol. 120, no 4, pp. 46–49.
33. Nygard O. (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, vol. 274, pp. 1526–1533.
34. Nygard O., Nordrehaug J., Refsum H. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, pp. 230–236.

35. Pierce S.A., Chung A.H., Black K.K. (2012) Evaluation of vitamin B<sub>12</sub> monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 46, no 11, pp. 1470–1476.
36. Pongchaidecha M., Srikusalanukul V., Chattananon A., Tanjariyaporn S. (2004) Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 87, pp. 780–787.
37. Pyoraka K., Laakso M., Uusitupa M. (1987) Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 3, pp. 463–524.
38. Ridker P. M., Shih J., Cook T. J. (2002) Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation*, vol. 105, pp. 1776–1779.
39. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *Stroke*, vol. 332, pp. 286–291.
40. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I. (1995) For the West of Scotland Coronary Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, pp. 1301–1307.
41. Skvorcov Yu., Korol'kova Yu. (2011) Gomocistein kak factor riska razvitiya IBS [Homocysteine as a risk factor for CHD]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*, vol. 7, no 3, pp. 619–624.
42. Soboleva E., Lebedev P. (2007) Gomocisteinemiya v patogeneze ishemiceskoy bolezni serdca. Pleotropnye e'ffekty statinov [Homocysteinemia in the pathogenesis of coronary heart disease. Pleiotropy effects of statins]. *Vkstnik Sam GU-Estestvennonauchnaya seriya*, vol. 52, no 2, pp. 242–254
43. Stampfer M., Malinow M. (1995) Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *The New England Journal of Medicine*, vol. 332, pp. 328–329.
44. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. (2008) Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine- homocysteine methyltransferase. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, pp. 8939–8945.
45. Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. (1997) Single LDL apheresis improves endothelium – dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, vol. 95, pp. 76–82.
46. Ting W., Szeto C. C., Chan M. (2006) Risk factors of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients receiving metformin. *JAMA Network*, vol. 166, pp. 1975–1979.
47. Tomkin G. H., Hadden D. R., Weaver J. A., Montgomery D. A. (1971) Vitamin-B<sub>12</sub> status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ*, vol. 2, pp. 685–687.
48. Wang X. L., Duarte N., Cai H. (1999) Relationship between total plasma homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in Australian hospital-based population. *Atherosclerosis*, vol. 146, pp. 133–140.
49. Welch G.N., Loscalzo J.N. (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, pp. 1042–1050.
50. Wulffele M.G., Kooy A., Lehert P. (2003) Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, vol. 254, pp. 455–463.

---

Поступила в редакцию 20.05.2015  
Контакты: davydchike@mail.ru