

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

**Никитина Вероника Владленовна**

доктор медицинских наук

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова  
Санкт-Петербург

**Аннотация.** В статье представлены неврологические расстройства у больных с гипергомоцистеинемией, с нарушением метаболизма витаминов и микроэлементов.

**Ключевые слова:** неврологические расстройства, метаболизм витаминов.

---

## NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN DISORDER OF THE METABOLISM OF VITAMINS AND MINERALS

**Nikitina Veronika Vladlenovna**

doctor of medical sciences

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Saint Petersburg

**Abstract.** The article presents a neurological disorders in patients with hyperhomocysteinemia, in violation of the metabolism of vitamins and minerals.

**Keywords:** neurological disorders, metabolism of vitamins.

Метионин является одной из незаменимых аминокислот. Он считается незаменимой, поскольку попадает в организм с пищевыми продуктами. В отличие от аминокислот, которые называются заменимыми, она не может быть синтезирована в организме. Гомоцистеин (о Гци), промежуточное вещество, которое формируется в ходе метаболизма метионина. Что же касается того, каким образом гипергомоцистеинемия (ГГ) осуществляет свое пагубное влияние, пока ученые могут только строить предположения. Они едины во мнении, что он атакует внутреннюю выстилку кровеносных сосудов, повреждения которой, как известно, вызывают атеросклероз (De J. et al, 1997). ГГ может способствовать выделению гидроксильных радикалов, известных как инициаторы ПОЛ, посредством окисления о ГЦ и формирования тиолактона (McCully K.S. et al, 1975; Stein J.H. et al, 1998). Более того, о Гци взаимодействует с системой природных антикоагулянтов и фибринолитической системой (Piolot A. et al, 1996). ГГ является независимым фактором развития атеросклероза и окклюзирующих поражений пре- и церебральных артерий, тромбоэмболической болезни (Welch G.N. et al, 1998). О Гци может способствовать пролиферации гладко-мышечных клеток (Welch G.N. et al, 1998; Chambers J.C. et al, 1999). Пороки развития центральной нервной системы встречаются гораздо реже, чем синдром Дауна. В США ежегодно рождается около 2,5 тысяч детей с расщелиной позвоночника или отсутствием головного мозга (ГМ). Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, о Гци также угнетает синтез азотной кислоты – вещества, которое расширяет кровеносные сосуды. Кроме того, это благоприятствует возникновению других факторов, известных своей способностью вызывать тромбообразование.

Вещество – о Гци заявило о своей роли в развитии атеросклероза в начале 60-х годов. Тогда его не восприняли всерьез. В исследованиях было показано, что о Гци делает внутреннюю поверхность сосудистой стенки более рыхлой. Так подготавливается плацдарм для формирова-

ния атеросклеротической бляшки. На поврежденной поверхности сосуда легче осаждаются холестерин и кальций, которые саму бляшку и образуют.

Как бороться с ГГ? В отличие от холестерина он не содержится в продуктах. Происходит это двумя способами: с помощью ФК и витамина В12 о Гци превращается в метионин; при участии витамина В6 он поступает на конвейер дальнейших превращений. Теперь становится очевидной роль витаминов группы В (особенно, ФК, В6, В12) Таким образом, при назначении витаминов группы В удастся противостоять порокам развития плода, препятствовать развитию синдрома Дауна и даже атеросклерозу.

ГГ связана с болезнью Альцгеймера (БА) (Farkas M. et al, 2013). Причинные связи двух состояний сомнительны. Экспериментальные данные авторов подтверждают, что фолатная недостаточность и ГГ могут способствовать триггерами формирования нейродегенеративных процессов. ГГ вызывает сосудистые расстройства 2 путями:

- (1) повышая артериальное давление,
- (2) уменьшая вазорелаксационную активность эндотелиального оксида азота.

О Гци активирует металлопротеиназы и стимулирует синтез коллагена. О Гци вызывает диспропорцию эластин/коллагенового соотношения, вследствие этого уменьшается сосудистая эластичность. Нарушения метаболизма о Гци способствует разрастанию мышечного слоя сосудистой стенки. Это приводит к сосудистой дисфункции и гипертензии. ОГци в организме человека метаболизируется до сероводорода, который является мощным антиоксидантом и вазорелаксирующим фактором. Повышенный уровень оГци инактивируется белками посредством гомоцистенилирования, посредством эндогенного метаболизма фермента цистатионин-у-лиазы (Aquirre E.C. et al, 2009; Sen U. et al, 2010). Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом цистатионин бета-синтазы

(CBS), наиболее часто диагностируется в детском возрасте, имеет ремитирующий тип течения (Sarov M. et al, 2014). Наиболее частые нарушения включают в себя когнитивные расстройства, эктопию хрусталика, близорукость, особенности развития позвоночника, тромбоэмболии.

Авторы исследования описали клинические проявления 17 летней пациентки, страдавшей гомоцистинурией, осложнением этого состояния стал тромбоз венозного синуса. У пациентки зафиксирована тяжелая степень ГГ, гомоцистинурия. Было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена цистатион-бета-синтазы, зарегистрирована гетерозиготная мутация в этом гене. В последующем пациентка была подробно исследована. Больной было проведено лечение гепарином, затем использовался варфарин, витаминная терапия и диетическое ограничение метионина. Пациентам рекомендована терапия с использованием антикоагулянтов, витаминов группы, диета.

Авторы статьи проанализировали 26 пациентов из Турции, страдавших гомоцистинурией. Когнитивные расстройства наблюдались у 12 больных (46,2 % исследованных пациентов), тромбоэмболическими расстройствами страдали 6 пациентов (23,1 % исследованных больных), 5 (19,2 %) исследованных имели проявления поражения соединительной ткани в виде близорукости и марфаноподобного внешнего вида (Karaca M. et al, 2014). Всем пациентам проводились молекулярно-генетические исследования МТГФР, фактора V, фактора II, SERPINE. Однако, эти пациенты, страдавшие гомоцистинурией, имели мутации только в гене цистатион-бета-синтазе. Авторы исследования предлагают выполнять офтальмологическое исследование всех пациентов, которые страдают мегалобластной анемией, когнитивными расстройствами, миопией (Wadhvani M. et al, 2012).

О Гци способствует развитию и прогрессированию ССЗ, увеличивая оксидацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это очень важно, поскольку большинство ученых соглашаются с тем, что

ЛПНП опасны для целостности сердечно-сосудистой системы только тогда, когда они окисляются.

Другая проблема с оГци состоит в том, что он усиливает синтез интерлейкина-6, химического соединения иммунной системы, о котором известно, что оно увеличивает рост гладких мышц, выстилающих артерии.

Хорошо известно, что ГГ, обусловленная генетическими расстройствами связана с нарушениями образования костной ткани и остеопорозом (Рубин М.П. с соавт., 2002). Остеопороз относят сегодня к ведущим заболеваниям человека, таким как рак, инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть. Это связано не только с высокой его распространенностью, но и с тяжестью исхода – возникновением переломов. Остеопороз-системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характерные проявления которого – снижение массы костной ткани и нарушение микроархитектоники – обуславливают снижение прочности кости и повышенный риск переломов. Прогрессирующее старение популяции является наиболее поразительной демографической характеристикой последнего времени в Северной Америки, Западной Европе и Японии. В России, по данным Центра демографии и экологии человека, люди старше 60 лет – самая быстрорастущая группа населения: уже сейчас она составляет 16 % от всего населения нашей страны, а к 2015 году составит, видимо, 20 %. Оценка мировой тенденции показала, что только за счет постарения популяции частота переломов бедра должна увеличиться между 2005-2050 гг в 2 раза. Значение кальция для роста и поддержания костной массы очевидно. Его содержание во взрослом организме достигает 1000 гр, из них 99 % находится в скелете в форме гидроксиапатита (Рожинская Л.Я., 1998).

Метионин также требуется для синтеза холина, который не только предотвращает накопление жира в печени, он также необходим для синтеза ацетилхолина. Этот показатель – жизненно важное для ГМ веще-

ство, участвующее в процессах запоминания и обучения, а также как нейротрансмиттер для мышечных сокращений. Медь является важным микроэлементом для физиологического функционирования клетки и центральной нервной системы (ЦНС) развития (Pal A. et al, 2015). Действительно, она является кофактором многих белков и ферментов, в ряде молекулярных путей, в том числе энергетического метаболизма, транспорта кислорода, гемопоеза, клеточный рост и обмена веществ, и сигнальной трансдукции. Это потому, что она служит в качестве катализатора восстановления-окисления (окислительно-восстановительных) реакций в этих процессах. Когда медь будет находиться под контролем, связаны особые белки, это дает свои ключевые свойства. Однако, когда он выходит из-под контроля, она обменивается среди мелких соединений (он слабо связывается с ними), и его редокс-активность делает его опасным для жизнеспособности клеток, способствуя развитию окислительного стресса. Метаболизм меди в ЦНС надежно синхронизированы, и повышение уровня меди в головном мозге, как известно, лежит в основе патологических расстройств широкого спектра распространенных нейродегенеративных расстройств, включая БА. ГГ угнетает не только несколько антикоагулянтных механизмов в организме, которые опосредуют участие эндотелия в патологическом процессе. В результате чего умеренно повышенные уровни о Гци могут привести к артериальным тромбозам и атеросклерозу (Harpel P.C. et al, 1996).

Окислительный стресс формируется у пациентов с ССЗ и ГГ (Cavalca V. et al, 2001). Пациенты, страдавшие ССЗ имели значительное повышение свободного и общего МДА в плазме крови, по сравнению с исследованными в контрольной группе. Определение уровня МДА возможно выполнять с помощью масспектрометрии (Cighetti G. et al, 1999). Результаты исследований пациентов с ССЗ, страдавших ГГ нами запатентованы (Никитина В.В. и соавт., 2013; Никитина В.В. и соавт., 2013; Никитина В.В. и соавт., 2014; Никитина В.В. и соавт., 2014). При обнаружении

уровня о Гци в плазме крови выше 10 мкмоль/л рекомендуется проведение тестов, позволяющих исключить дополнительные факторы риска развития сосудистых и акушерских осложнений. Мы рекомендуем выполнение коагулограммы, анализа крови на волчаночный антикоагулянт, анализа на антифосфолипидные антитела, антитела к тиреопероксидазе антитела к фактору роста нервов и анализ крови на наследственные дефекты гемостаза (Лейденскую мутацию, наследственные дефекты протромбина, МТГФР).

Повышенный уровень о Гци в плазме крови является независимым фактором риска развития сосудистых и сердечно-сосудистых заболеваний (McKay D.L. et al, 2000). Витамины В6, В12, ФК выполняют функцию дополнительных кофакторов и коэнзимов в регулировании обмена о Гци. Использование ФК у пациентов с ССЗ способствует нормализации эндотелиальной функции у этих пациентов.

## Список использованных источников

1. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А. Способ диагностики окклюзирующих поражений сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент на изобретение № 2557916. 27.12.2013.
2. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А., Порхун Ф.Н. Способ диагностики тяжести последствий ишемического инсульта. Патент на изобретение № 2553183 от 27.05.2014.
3. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А., Порхун Ф.Н. Способ диагностики тяжести дисциркуляторной энцефалопатии у мужчин. Патент на изобретение № 2561288 от 05.11.2014.
4. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р., Белякова Л.А. Способ диагностики тяжести дисциркуляторной энцефалопатии у больных с гипергомоцистеинемией. Патент на изобретение № 2546519 от 27.03.2014.
5. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 43-45.
6. Рубин М.П., Чечурин Р.Е., Зубова О.М. Остеопороз: диагностика, современные подходы к лечению, профилактика // Терапевтический архив. 2002. № 74 (1). С. 32-37.
7. Aquirre E.C., Eqrubide Arberas M.V., Martinez B.A. Present role of homocysteine in clinical medicine // Med. Clin. (Barc). 2009. № 133(12). P. 472-8.
8. Cavalca V., Cighetti G., Vamonti F. et al, Oxidative Stress and Homocysteine in Coronary Artery Disease // Clinical chemistry. 2001. № 47. P. 887-892.
9. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J. et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an

- effect reversible with vitamin C therapy // *Circulation*. 1999. № 99. P. 1156-1160.
10. Cighetti G, Debiasi S, Paroni R. et al. Free and total malondialdehyde assessment in biological matrices by gas chromatography-mass spectrometry: what is needed for an accurate detection // *Anal. Biochem*. 1999. № 266. P. 222-229.
  11. De J., Stehouwer C.D., van-den-Berg M. et al. Endothelial marker proteins in hyperhomocysteinemia // *Thromb. Haemost.* 1997. № 78 (5). P. 1332-1337.
  12. Farkas M., Keskitalo S., Smith D.E., Bain N., Semmler A., Ineichen B., Smulders Y., Blom H., Kulic L., Linnebank M. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's Disease: The Hen and the Egg? // *J. Alzheimers Dis*. 2013. № 33 (4). P. 1097-1104.
  13. Harpel P.C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis // *J. Nutr*. 1996. № 126 (4). P. 1285-1289.
  14. Karaca M., Hismi B., Ozgul R.K., Karaca S., Yimaz D.Y., Coskun T., Sivri H.S., Tokatli A., Dursun A. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands // *Gene*. 2014. № 25 (534(2)). P. 197-203.
  15. McCully K.S., Wilson R.B. Homocysteine theory of arteriosclerosis // *Atherosclerosis*. 1975. № 22. P. 215-217.
  16. McKay D.L., Perrone G., Rasmussen H. et al. Multivitamin/Mineral Supplementation Improves Plasma B-Vitamin Status and Homocysteine Concentration in Healthy Older Adults Consuming a Folate-Fortified Diet // *J. of Nutrition*. 2000. № 130. P. 3090-3096.
  17. Pal A., Siotto M., Prasad R., Squitti R. Towards a Unified Vision of Copper Involvement in Alzheimer's Disease: A Review Connecting Basic,

- Experimental, and Clinical Research // J. Alzheimers Dis. 2015. № 44 (2). P. 343-54.
18. Piolot A., Nadler F., Pazer N., Jacolot B. L homocysteine: ses liens avec les maladies cardiovasculaires ischémiques // Rev. Med. Interne. 1996. № 17. P. 34-45.
19. Sarov M., Not A., de Baulny H.O., Masnou P., Vahedi K., Bousser M.G., Denier C. A case of homocystinuria due to CBS gene mutations revealed by cerebral venous thrombosis // J. Neurol. Sci. 2014. № 336 (1-2). P. 257-9.
20. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension // Cell. Biochem. Biophys. 2010. № 57 (2-3). P. 49-58.
21. Stein J.H., McBride P.E. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment // Arch. Intern. Med. 1998. № 158. P. 1301-1306.
22. Wadhvani M., Beri S., Saili A., Garg S. Homocystinuria masquerading as vitamin B12 deficiency // Nepal J. Ophthalmol. 2012. № 4 (2). P. 326-8.
23. Welch G.N., Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis // N. Engl. J. Med. 1998. № 338. P. 1042-1050.