

Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування

М.Б. Луцюк¹, д.мед.н., професор,
Н.В. Заїчко¹, д.мед.н., доцент, завідувач кафедри,
Г.С. Григор'єва², д.хім.н., заступник директора з наукової роботи,
Н.Ф. Коначович², к.хім.н., ст.н.с.,
М.А. Артемчук¹, к.мед.н., доцент,
Н.О. Пентюк¹, д.мед.н., доцент,
К.П. Поставітенко¹, к.мед.н., асистент,
О.І. Штатко¹, к.мед.н., доцент,

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Під синдромом **гіпергомоцистеїнемії** (ГГЦ) розуміють підвищений рівень амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові та ускладнення, характерні для цього стану – прискорений розвиток серцево-судинної патології (ССП), тромбофілію, дефекти розвитку нервової трубки тощо. ГГЦ є важливою медичною проблемою, бо асоціюється з багатьма хворобами та станами, такими як невиношування вагітності, ниркова та печінкова недостатність, цукровий діабет, хвороба Альцгеймера, остеопороз та ін. (О.О. Пентюк і співавт., 2003; К.П. Поставітенко і співавт., 2009; М.А. Kothekar, 2007). Наприклад, показано, що з віком у хворих на псоріаз ГГЦ непропорційно наростає (порівняно з контролем), що опосередковано пояснює ризик прискореного розвитку ССП (М.Р. Анфілова і співавт., 2006), а підвищений рівень ГЦ є більш точним прогностичним фактором розвитку серцевих нападів та інсультів, ніж підвищений рівень холестерину (P. Holford et al., 2006). Спостерігається стійка тенденція до постійного поповнення переліку ГГЦ-асоційованих захворювань, що вказує на необхідність заходів щодо профілактики та лікування цього стану (Н.В. Заїчко та співавт., 2012).

Причини виникнення гіпергомоцистеїнемії

Гомоцистеїн – проміжний продукт обміну незамінної амінокислоти метіоніну (**рисунок**). Активна форма метіоніну – S-аденозил-метіонін – є в організмі джерелом метильних груп, що беруть участь у надзвичайно важливих реакціях, а саме метилуванні ДНК та ядерних білків, синтезі багатьох біологічно активних речовин, таких як адреналін, холін, креатин, фосфоліпіди. При цьому метіонін (через S-аденозилгомоцистеїн) перетворюється на ГЦ. Накопичення в клітинах та крові ГЦ

є потенційно небезпечним явищем і отримало назву синдрому ГГЦ. У нормі цей метаболіт швидко утилізується, причому це відбувається двома шляхами.

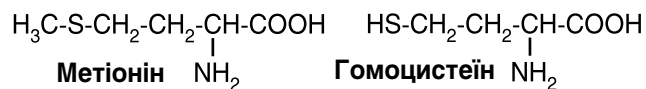


Рисунок. Хімічні формули метіоніну та гомоцистеїну

Перший шлях – транссульфування, що забезпечує деградацію близько 70-80% ГЦ і каталізується двома піридоксальфосфатвмісними ферментами – цистатіонін-β-синтазою (ЦБС) та цистатіонін-γ-ліазою. Другий шлях – реметилування, внаслідок якого ГЦ знову перетворюється на метіонін за участю двох цинковмісних металоензимів – метіонінсинтетази, залежної від вітамінів B₉, B₁₂, B₂ та бетаїноггомоцистеїнтрансферази.

В основі патогенетичної дії ГГЦ лежить пригнічення процесів метилування, оскільки S-аденозилгомоцистеїн, що накопичується при ГГЦ, є активним інгібітором численної групи ферментів – метилтрансфераз. Спостерігається також хімічна модифікація білків тіолактоном гомоцистеїну, внаслідок чого білки частково або повністю втрачають свою біологічну активність. Виникають також порушення експресії редокс-чутливих генів, стимуляція оксидативного стресу, тромбофілія тощо (О.О. Пентюк і співавт., 2003).

Рівень ГЦ в крові залежить від різниці між швидкостями процесів його синтезу та утилізації (О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк і співавт., 2007; Н.В. Заїчко, 2011; J.M. Abraham, L. Cho, 2010). Інтенсивність синтезу ГЦ підвищується у разі споживання їжі, багатой на білки,

що містять багато метіоніну, оскільки він є єдиним джерелом ГЦ в організмі. Нагадаємо, що метіонін як субстанція входить до складу лікарських засобів (ЛЗ), що застосовуються при низці захворювань. У клініці іноді використовують так звану «метіонінову пробу» – введення в організм великих доз метіоніну, що дає змогу визначити здатність організму утилізувати метіонін та ГЦ. ЛЗ, метаболізм яких (активація або інактивація) супроводжується метилуванням, також можуть спричинити розвиток ГГЦ через підвищення потреби в реакціях метилування.

Фактори, що сприяють підвищенню рівня гомоцистеїну в крові

Фізіологічні, гігієнічні та аліментарні фактори

Частота ГГЦ є більш високою серед представників білої та жовтої раси; чоловіків; жінок у менопаузі; людей літнього віку; осіб із певними особливостями способу життя (низька фізична активність, надмірне вживання чаю, алкоголю, кави, куріння, прийом ліків, що підвищують рівень ГЦ у крові); тих, хто дотримується дієти з високим вмістом тваринних білків, вживає недостатню кількість фруктів, овочів, зелені, мікроелементів та вітамінів групи В, особливо В₆, В₉, В₁₂.

Зниження активності ферментів обміну ГЦ

- Генні мутації ГЦ-перетворювальних ферментів, особливо метіонінсинтетази та ЦБС. Метіонінсинтетаза є поліморфним ферментом; точкова мутація А2756G доволі часто визначається у пацієнтів, що мають ГГЦ в поєднанні з ССП. Особливо високі рівні ГЦ спостерігаються у осіб при комбінації дефектів структури метіонінсинтетази та метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР) (О.О. Пентюк і співавт., 2003).

- Недостатність вітамінів В₆, В₉, В₁₂, коферментні форми яких входять до складу ферментів обміну гомоцистеїну. Недостатність цих вітамінів виникає внаслідок аліментарних факторів або генетичних дефектів ферментів їх обміну. Найчастіше трапляються мутації С677Т та А1298С гена МТГФР – ферменту, для функціонування якого потрібен вітамін В₂ (рибофлавін). Недостатність останнього також спричиняє підвищення рівня ГЦ. Засвоєння вітамінів знижується з віком та при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Ураження печінки та нирок

Печінка та нирки – основні органи, що беруть участь у синтезі та елімінації гомоцистеїну. За ниркової недостатності рівень ГЦ в крові зростає пропорційно до ступеня недостатності і спостерігається у 100% випадків на термінальних стадіях цього стану. ГГЦ виявляється у 29-77% хворих із хронічними гепатитами та цирозами печінки (Н.О. Пентюк, 2012).

Прийом лікарських засобів

Гіпергомоцистеїнемію здатні спричинити деякі ЛЗ з різним механізмом дії. Серед них – оральні контрацептиви, антагоністи вітамінів В₉ (наприклад, метотрексат, сульфасалазин, ралтритрексид, триметрексат) та вітаміну В₆ (теофілін, ізоніазид, циклосерин, гідралазин, фенелзин, прокарабазин). Деякі речовини (фенобар-

бітал, карбамазепін, примідон, вальпроат) гальмують процес утилізації ГЦ шляхом реметилування. Закис азоту (знеболювальний наркотичний засіб) підвищує концентрацію ГЦ внаслідок зниження активності ферменту метіонінсинтетази, причому попереднє введення бетаїну, що бере пряму участь в альтернативному шляху метилування ГЦ, зменшує гіпергомоцистеїнемічну дію цієї речовини. Підвищення рівня ГЦ провокують деякі імунодепресори, наприклад циклоспорин, похідні фібринової кислоти, похідні кортизону, протиепілептичні та інші лікарські засоби.

Інші фактори

Не виключено, що порушення обміну певних мікроелементів також стосується проблеми ГГЦ, оскільки метіонінсинтетаза (С.W. Goulding et al., 1997; J.L. Ferrer et al., 2004) та бетаїнгомоцистеїнметилтрансфераза (N.S. Millian et al., 1998; S. Ratnam et al., 2006) є Zn-вмісними металоензимами, а ЦБС – гемвмісним ензимом (Т. Majtan et al., 2008).

Практичне значення має здатність окремих факторів викликати незначно (15-30 мкм/л), помірно виражену (30-100 мкм/л) або значно виражену (більше 100 мкм/л) ГГЦ (J.M. Abraham, L. Cho, 2010).

Незначне підвищення рівня ГЦ асоціюється з:

- мутацією гена МТГФР;
- легким або помірним ураженням нирок;
- гіпотиреозом;
- злоякісними пухлинами;
- псоріазом;
- помірно недостатністю вітамінів В₆, В₉, В₁₂;
- підвищеним вживанням тваринних білків та недостатністю в раціоні овочів, фруктів та зелені.

Помірно виражена ГГЦ характерна для:

- заключних стадій хронічної ниркової недостатності;
- значної недостатності вітамінів В₆, В₉, В₁₂;
- недостатності фолату разом з мутацією МТГФР С677Т.

Значно виражена ГГЦ спостерігається при:

- глибокому дефіциті вітаміну В₁₂;
- недостатності ЦБС.

Загалом механізми виникнення ГГЦ є більш або менш зрозумілими лише за таких станів, як аліментарна або метаболічна недостатність вітамінів (В₆, В₉, В₁₂, рибофлавіну), що беруть безпосередню участь у метаболізмі метіоніну та ГЦ, а також за вроджених дефектів ферментів обміну ГЦ та вказаних вітамінів. Причини виникнення ГГЦ у хворих із ССП, цукровим діабетом, нирковою недостатністю, остеопорозом, хворобою Альцгеймера, хворобою Крона, астмою, артритами досі не з'ясовані. Отже, до формування синдрому ГГЦ залучений цілий комплекс факторів, механізм дії яких не завжди відомий.

Профілактика та лікування ГГЦ

Профілактика та лікування ГГЦ включають оптимізацію способу життя та харчування, тобто усунення вказаних вище гігієнічних та аліментарних порушень, що спричиняють цей стан, а також обережність при застосуванні ЛЗ з гіпергомоцистеїнемічною дією.

Нижче наводяться ЛЗ, що можуть бути використані для профілактики та лікування синдрому ГЦ, а також детальний опис потенційного препарату – вітамінно-мікроелементного комплексу, що пропонується як специфічний гіпогомоцистеїнемічний засіб. ЛЗ, які мають гіпогомоцистеїнемічну дію, умовно поділяють на чотири групи (О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк і співавт., 2007):

- із прямою гіпогомоцистеїнемічною дією (гальмують утворення ГЦ або посилюють його елімінацію);
- із опосередкованою гіпогомоцистеїнемічною дією (естрогени, вітамін А);
- засоби спрямовані на корекцію ускладнень, викликаних ГЦ (антиоксиданти, антикоагулянти та інші);
- комбіновані, які в одній лікарській формі містять речовини із зазначеними вище механізмами дії. Такі препарати перебувають переважно на стадії планування та розробки, але їхні компоненти у вигляді окремих препаратів застосовуються в комплексній терапії ГЦ.

До препаратів, що гальмують утворення ГЦ, належать креатин, холін та бетаїн. Справа в тому, що значна частина метильних груп в організмі використовується для синтезу креатину та холіну, у зв'язку з чим введення цих речовин знижує потребу в процесах метилування. Внаслідок цього знижується рівень синтезу гомоцистеїну і виникає гіпогомоцистеїнемічний ефект. Відповідними ЛЗ є *креатинфосфат*, що призначається при серцево-судинній недостатності, та *холіну хлорид*, який застосовують при захворюваннях печінки, атеросклерозі тощо. Щодо *бетаїну*, то в фізіологічних умовах синтез однієї молекули цієї речовини потребує потрібного метилування, що приводить до синтезу трьох молекул ГЦ. Але бетаїн також використовується і для синтезу метіоніну, що супроводжується використанням (елімінацією) однієї молекули ГЦ. Тому введення бетаїну як лікарського засобу знижує рівень ГЦ двома механізмами – зменшенням синтезу та підвищенням елімінації цієї амінокислоти.

Ряд речовин знижують рівень ГЦ через стимулювання процесів його елімінації шляхом реметилування та транссульфування. Реметилування активують препарати фолієвої кислоти, вітаміни B_{12} та B_2 . Рибофлавін та його коферментні форми, а також S-аденозилметіонін є активаторами МТГФР – ферменту, що забезпечує утворення метилтетрагідрофолату, який є постачальником метильної групи в процесі реметилування ГЦ з утворенням метіоніну за участю метіонінсинтази. Потужними активаторами метіонінсинтази є препарати вітаміну B_{12} та поліаміни, особливо спермін. Коферментні форми рибофлавіну необхідні для дії редуктази метіонінсинтази. Інтенсивність процесів транссульфування ГЦ посилюють препарати вітаміну B_6 та піридоксальфосфату (останній є коферментом ЦБС та цистатіонін- γ -ліази), а також S-аденозилметіонін, гем та нітропрурид натрію – речовини, що є активаторами ЦБС.

До речовин із невідомим механізмом гіпогомоцистеїнемічної дії можна віднести жіночі статеві гормони та ретинол (К. Dimitrova et al., 2002). Не виключено, що позитивна дія жіночих статевих гормонів пов'язана не лише з їх неспецифічною гіпогомоцистеїнемічною дією (із незрозумілим механізмом), але і з нормалі-

зацією порушеної за цих умов експресії ряду генів. Ретиноїди, і зокрема цис- і транс-ретиноєві кислоти, при введенні щурам викликають зниження рівня ГЦ та метіоніну, – можливо, внаслідок стимуляції синтезу ферменту гліцин-N-метилтрансферази (М.К. Ozias, K.L. Schalinske, 2003).

Дія ЛЗ, призначених для лікування ускладнень, спричинених ГЦ (третя група), спрямована на активацію процесів метилування, гальмування оксидативного стресу, хімічної модифікації білків та інших негативних наслідків дії надлишку ГЦ на організм (тромбоутворення, порушення експресії генів та інше). Що стосується оксидативного стресу та окисної модифікації білків, то сучасна фармакологія має в своєму розпорядженні значну кількість природних і синтетичних антиоксидантів, які можуть бути використані з лікувальною метою. Для корекції притаманних ГЦ тромботичних ускладнень можуть бути використані антикоагулянти прямої та непрямой дії та антиагреганти. З метою поліпшення функції ендотелію судин застосовують відомі лікарські препарати з вазопротекторною дією, наприклад аргінін та інші донори оксиду азоту (О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк і співавт., 2007).

Аналіз потенційного гіпогомоцистеїнемічного засобу

Високу специфічну гіпогомоцистеїнемічну дію, а також антиоксидантні, антитоксичні, антикоагулянтні та інші корисні властивості виявлено у вітамінно-мікроелементному комплексі (ВМК), розробленому в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та ВНМУ імені М.І. Пирогова. До складу ВМК увійшли відрегульовані високі дози вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} та мікроелементи цинк, хром та ванадій. Вибір інгредієнтів базувався на результатах аналізу їхньої біологічної та клінічної активності (М.А. Артемчук, 2008; Н.В. Заїчко і співавт., 2012).

При виборі вітамінної складової був врахований той факт, що вітаміни B_6 , B_9 , B_{12} забезпечують елімінацію ГЦ: вітамін B_6 у вигляді піридоксальфосфату входить до складу ферментів транссульфування ГЦ (ЦБС та цистатіонін- γ -ліази), вітаміни B_9 та B_{12} необхідні для функціонування метіонінсинтази, що перетворює ГЦ на метіонін. Дозування інгредієнтів базувалося на даних літератури. Так, у праці R. Clarke (1998) здійснено статистичний мета-аналіз гіпогомоцистеїнемічної ефективності в клінічних умовах 19 варіантів доз одного з вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} або їх комбінацій. Варіанти використаних доз були в межах 2,0-50,0 (B_6), 0,4-10,0 (B_9), 0,02-1,0 (B_{12}) мг/добу. Найбільший гіпогомоцистеїнемічний ефект спостерігали при застосуванні комбінації вітамінів B_6 (в дозі 10,0 мг/добу), B_9 (1,0 мг/добу), B_{12} (0,4 мг/добу), внаслідок чого рівень ГЦ в крові знизився майже на 60%. Є інші варіанти комбінацій вітамінів B_6 , B_9 та B_{12} , що застосовуються для лікування синдрому ГЦ за ниркової недостатності (**таблиця**). Видно, що для зниження рівня ГЦ в крові дослідниками використані комплекси вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} у різноманітних дозах, які в багато разів перевищують фізіологічні, причому в жодній оригінальній роботі не було виявлено токсичну дію високих доз цих вітамінів (P. Durand, 2001).

Таблиця. Фізіологічні дози вітамінів B₆, B₉, B₁₂ та вміст вітамінів у препаратах і комплексах, що застосовуються для лікування пацієнтів із синдромом гіпергомоцистемії та в пропонованому нами вітамінно-мікроелементному комплексі

Описані препарати і комплекси	Доза, мг/добу		
	B ₆ (піридоксин)	B ₉ (фолієва кислота)	B ₁₂ (ціанокобаламін)
Фізіологічні дози вітамінів*	2,0	0,25	0,003
Foltx	25,0	2,5	1,0
Nephrovite RX, Nephrocaps, Nephlex RX	10,0	1,0	0,006
Diatx	50,0	5,0	1,0
Згідно з P. Durand et al., 2001	3,0-100,0	0,4-5,0	0,4-2,0
Згідно з R. Clarke, 1998, коливання	2,0-50,0	0,4-10,0	0,02-1,0
Згідно з R. Clarke, 1998, найбільш ефективна комбінація («препарат порівняння»)	10,0	1,0	0,4
Вітамінно-мікроелементний комплекс, вітамінна складова	10,0	2,0	0,2

*Згідно з Наказом МОЗ України № 272 від 18.11.1999 р.

У нашому комплексі, на відміну від «препарату порівняння» (за R. Clarke), міститься подвійна доза фолієвої кислоти з огляду на те, що цей вітамін найбільше впливає на обмін гомоцистеїну. Так, на моделі гострої метіонінової ГГЦ показано, що з комплексу вітамінів B₆, B₉, B₁₂ на частку фолату припадає близько 63% гіпогомоцистеїмічної активності (К.П. Постовітенко і співавт., 2005). Крім того, серед осіб із синдромом ГГЦ є значна частина таких, що мають вроджений дефект ферментів обміну фолієвої кислоти, а ці стани лікують великими дозами фолату. Відповідно вдвічі була зменшена доза вітаміну B₁₂, участь якого в гіпогомоцистеїмічній дії комплексу менша порівняно з фолатом (див. табл. 1).

У літературі не описані засоби гіпогомоцистеїмічної дії, до складу яких, крім вітамінів B₆, B₉, B₁₂, входять мікроелементи. Виняток становлять препарати Diatx-Fe, Nephrovite-Fe та Nephron-Fe, що призначені для лікування хворих із нирковою недостатністю. Ці препарати, крім високих доз вітамінів B₆, B₉, B₁₂, що забезпечують гіпогомоцистеїмічний ефект, та фізіологічних доз інших вітамінів, містять ще й фумарат заліза – з метою зменшення проявів анемії, характерної для таких хворих.

До складу пропонованого комплексу нами введено три мікроелементи – Zn, V, Cr – з огляду на їхню фізіологічну активність. Нижче наводяться дані щодо біологічного значення цих мікроелементів та їхньої можливої участі в обміні ГЦ.

Цинк (Zn). Біологічна активність цинку надзвичайно висока. Відомо, що він є необхідним для активності понад 300 ферментів, що входять до усіх шести класів ензимів, задіяних у всіх основних метаболічних процесах. Більш ніж 2000 цинк-залежних транскрипційних факторів залучені до експресії генів різноманітних протеїнів (К.А. McCall et al., 2000; Л.М. Башкірова і співавт., 2004). Після заліза цинк є найпоширенішим мікроелементом у тканинах організму людини.

Цинк є життєво необхідним для перебігу багатьох біохімічних реакцій, які забезпечують:

- синтез протеїнів, зокрема колагену;
- формування кісток;
- ділення та диференціювання клітин;
- формування Т-клітинного імунітету;
- функціонування інсуліну, ферментів антиоксидантного захисту та детоксикації організму, статевих гормонів;
- обмін ГЦ.

Він відіграє важливу роль у процесах регенерації шкіри, росту волосся та нігтів, секретії сальних залоз тощо.

Метилування ГЦ здійснюють цинковмісні металoenзими – метіонінсинтетаза та бетаїнгомоцистеїнметилтрансфераза. Так, у молодих щурят, яких протягом 6 тижнів тримали на цинк-дефіцитній дієті, рівень ГЦ в крові був не підвищеним, а навпаки, зниженим у порівнянні з контрольними тваринами – годуваними вволю та такими, що отримували таку саму кількість їжі, що і тварини на цинк-дефіцитній дієті. Автори роботи вважають, що це є наслідком значного підвищення активності печінкової метіонінсинтетази (К.Н. Hong, et al., 2000). Оскільки в печінці цинк-дефіцитних щурів значно пригнічуються процеси метилування різних макромолекул, зокрема ДНК і гістонів (Т. Tamura, 1987), то можливе припущення, що саме дефіцит критичних реакцій (метилування ДНК) в умовах дефіциту цинку і є причиною компенсаторного підвищення експресії метіонінсинтетази та зниження рівня ГЦ в клітинах та крові. Крім того, треба мати на увазі, що за глибокого 6-тижневого дефіциту цинку спостерігається феномен аліментарного виснаження, тобто зниження ваги тіла внаслідок голодування, а також недостатнє надходження в організм з їжею метіоніну. Оскільки дослідження рівня ГЦ в описаних вище роботах були проведені без динаміки, можна припустити, що на ранніх стадіях дефіциту цинку могла бути і ГГЦ. З наведених даних можна зробити висновок, що патогенетична дія ГГЦ та дефіцит цинку збігаються на рівні негативного впливу обох факторів на процеси метилування макромолекул, зокрема ДНК. Зменшення рівня

ГЦ (як і холестерину) спостерігається – мабуть, вже як ознака анемії – навіть за ниркової недостатності, але на фінальній стадії, хоча саме ниркова недостатність наводиться як класична причина ГЦ (A. Friedman et al., 2001). Не можна також не сказати про теоретично можливі негативні наслідки гіпогомоцистеїнемії. Так, при глибокому дефіциті цинку рівень ГЦ знижувався майже втричі (2,3 мкмоль/л) у тварин на цинк-дефіцитній дієті та більш ніж вдвічі (3,2 мкмоль/л) у тварин, що отримували таку саму кількість їжі, порівняно з тваринами, годуваними вволю (6,7 мкмоль/л) (K.H. Hong et al., 2000). Тому виникає питання – чи не порушується тут фізіологічне значення ГЦ, наприклад, його участь в синтезі мет-тРНК? Нагадаємо, що ця сполука, з якої започатковується матричний синтез білкового ланцюга, утворюється також шляхом метилування ГЦ-тРНК. Крім того, заслуговує на увагу той факт, що відокремлення метіоніну від новоствореного пептидного ланцюга є альтернативним джерелом метіоніну (O.O. Pentюк і співавт., 2003). У зв'язку з цим виникає і друге питання: а чи не може призвести до негативних наслідків інтенсивна гіпогомоцистеїнемічна терапія у пацієнтів із нормальним рівнем ГЦ?

Деякі інші експериментальні дані були отримані при перфузії печінок розчинами, що містили різні кількості метіоніну. У дослідженні використовували здорових шурів, таких, що перебували на цинк-дефіцитній дієті та шурів, які отримували їжу в кількостях, що й досліджувана група. З отриманих результатів наведемо такі: за дефіциту цинку утилізація метіоніну шляхом метилування не змінювалася, а шляхом транссульфування навіть збільшувалася; ГЦ не накопичувався в печінці цинк-дефіцитних шурів, але переходив у підвищеній кількості у перфузат (J.A. Duerge, 1986).

У клінічних умовах показано, що в пацієнтів із діабетом 2-го типу призначення цинку (30 мг/день протягом трьох місяців з чотирьохтижневою перервою) достовірно знизило рівень ГЦ в крові, що супроводжувалося також зменшенням інтенсивності альбуміурії. Характерно, що терапія цинком привела і до підвищення рівня вітамінів B_9 та B_{12} у крові цих хворих (E. Heidarjan et al., 2009).

ГЦ також причетна до порушення обміну цинку. Так, у досліді на культурі ендотеліальних клітин аорти людини показано, що ГЦ в концентрації 50 мкмоль/л з'єднується з тіогрупами металотіонеїну і тому порушує процес зв'язування білка з Zn. Крім того, це призводить до значного зниження супероксиддисмутазної активності, притаманної металотіонеїну (J.C. Barbato et al., 2007), що може бути ще однією з причин розвитку оксидативного стресу при ГЦ.

Відомо, що вітамін B_6 виступає синергістом цинку в регуляції амінокислотного обміну (A.V. Кудрин и др., 2000), при цьому недостатність мікроелементу є характерною особливістю людей літнього віку.

Хром (Cr). Систематичні дані щодо біологічної дії хрому наведені в багатьох публікаціях (J.V. Vincent, 2000; W.T. Cefalu, 2004 та інших). Як мікронутрієнт хром використовується у вигляді хрому хлориду, хрому фосфату, хрому нікотинату та інших сполук. Хром дуже погано засвоюється з їжі та з неорганічних сполук –

залежно від сполуки, що вводиться перорально – від 0,4 до 2,8%. Біодоступність мікроелементу значно підвищується (до 20%) при введенні його у вигляді комплексів (аспарагінату, нікотинату). У крові та органах виявлені сполуки хрому феритином та спеціальним олігопептидом (хромодуліном), в останньому міститься 4 атоми металу, що зв'язані з амінокислотами.

Хром як есенційний мікроелемент є постійною складовою клітин усіх органів та тканин. Він бере участь у регуляції синтезу жирів та обміну вуглеводів. За його недостатності знижується толерантність до глюкози, порушується вуглеводний та ліпідний обмін, підсилюється ризик виникнення серцево-судинної патології. Вважають, що з віком виникають проблеми із забезпеченням організму хромом. Є відомості про те, що хром входить до складу нуклеїнових кислот і регулює їх обмін, процеси реплікації та транскрипції, знижує рівень кортикостероїдів та підвищує функцію імунної системи (A.V. Кудрин и др., 2000; Л. Башкірова, 2004). При лікуванні сполуками хрому, як правило, знижується рівень тригліцеридів, дані про вплив на концентрацію холестерину суперечливі. В одній із клінічних робіт 2-місячне лікування хворих із гіперхолестеринемією полінікотинатом хрому привело до зниження рівня холестерину на 10%, а комбінацією хрому з екстрактом із кісточок винограду – на 16,5% (H.G. Preuss et al., 2000). Багато робіт присвячено впливу сполук хрому на перебіг цукрового діабету. Отримані дані суперечливі, хоча багато дослідників зауважили потенціювання хромом активності інсуліну. Одним із механізмів проінсулінової дії хрому вважають інгібування фосфотирозинфосфатази. Вказують на можливу антиоксидантну активність хрому при лікуванні цукрового діабету (D. Bonnefont-Rousselot, 2004). Відомостей щодо впливу хрому на обмін ГЦ мало, і вони стосуються переважно непрямих ефектів. Лише в одній роботі є пряма вказівка на те, що тривале введення хворим на атеросклероз препарату хрому не вплинуло на рівень ГЦ у плазмі крові (H.G. Preuss et al., 2000).

Ванадій (V). Сполуки ванадію мають найрізноманітнішу біологічну та лікувальну дію. Так, деякі сполуки ванадію проявляють себе як інсуліноподібні, ростові та протипухлинні фактори, мають остеогенну активність, причому саме в кістках накопичуються великі кількості ванадію (D.A. Baggio, 2006). Заслуговує на увагу також антидіабетична та остеогенна дія ванадію, бо саме при діабеті та остеопорозі часті випадки ГЦ. Справа в тому, що сполуки ванадію мають майже ідентичну з інсуліном дію – знижують рівень глюкози в крові, сприяють використанню глюкози клітинами, стимулюють синтез глікогену та ліпідів, гальмують ліполіз та глюконеогенез (M.Z. Mehdi et al., 2006). Діабет супроводжується значним порушенням ліпідного обміну, а сполуки ванадію пом'якшують ці зміни (S. Tunali, 2006). Відомі деякі деталі щодо механізму інсуліноподібної дії ванадію та можливої опосередкованої участі ванадію в обміні ГЦ. Наприклад, ванадій *in vitro* взаємодіє з цистеїном та ГЦ, і в цьому процесі задіяні карбоксильна та аміногрупи амінокислот (E.G. Ferrer et al., 2005). На одній з моделей цукрового діабету було виявлено низький рівень ГЦ, який був відновлений призначенням вана-

дію (К.М. Wasan et al., 2006). Ванадій при наявності піридоксальфосфату здатен прискорювати декарбоксилювання S-аденозилметіоніну, а *in vivo* ванадій достовірно підвищує в печінці тварин концентрацію як S-аденозилметіоніну, так і S-аденозилгомоцистеїну (S. Colombatto, 1985).

Таким чином, вибір мікроелементів – цинку, хрому та ванадію – в складі ВМК був обґрунтований прямою участю цинку в обміні ГЦ та надзвичайною широтою його біологічної дії, а хрому та ванадію – здатністю нормалізувати вуглеводний та ліпідний обмін (а це характерно для ССП) та стимулювати остеосинтез (ванадій).

Композиція ВМК є модельною сумішшю, 1 г якої містить:

- $ZnL_2 \times 2H_2O$ – 127 мг (Zn^{2+} – 14 мг);
- $CrL_3 \times 2H_2O$ – 1,64 мг (Cr^{3+} – 105 мкг);
- $(NH_4)_3VO_3$ – 38 мкг (V^{5+} – 13 мкг);
- вітаміну B_6 (піридоксину) – 10 мг;
- вітаміну B_9 (фолату) – 2 мг;
- вітаміну B_{12} (ціанкобаламіну) – 0,2 мг;
- допоміжні речовини.

На відміну від мікроелементно-вітамінних препаратів 1-ї генерації, до складу яких входять мікроелементи у вигляді неорганічних сполук, ми запропонували нову композицію, яка є базовою для препарату 2-ї генерації, зі вмістом мікроелементів у вигляді біокоординаційних сполук. Перевагою таких засобів є значно краща засвоюваність мікроелементів, що дає змогу значно (у 5-10 разів) знизити їхній абсолютний вміст у препаратах при більш високій безпечності та ефективності останніх. Важливо, що препарати 2-ї генерації значно рідше дають такі побічні ефекти, як присмак металу в роті, печію та ін., які часто спостерігаються під час лікування препаратами 1-ї генерації. Мікроелементні складові останніх погано засвоюються (0,4-20% залежно від металу) через низький рівень біодоступності, що підвищує небезпеку їх токсичної дії за умов можливого передозування. Мікроелементи (Zn, Cr) у складі композиції перебувають у вигляді координаційних сполук з органічним лігандом (L) – аніоном N-2,3-диметилфенілантранілової (мефенамінової) кислоти. Ці координаційні сполуки синтезовано в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Масове співвідношення металів обґрунтоване аналітичними даними щодо балансу ендогенних мікроелементів в організмі (Е.Е. Крисс і співавт., 1986; Г.А. Бабенко, 2001; А.В. Скальный, 2004) та їх вмістом у комбінованих лікарських засобах (Державний реєстр лікарських засобів України. – Київ: PC World Ukraine, 1996, – 363 с.). Синтез цільових сполук, які також входять до складу вітчизняних ЛЗ Вітам та Есмін, захищено патентами України. Зазначені продукти є координаційними сполуками такого складу: $ZnL_2 \times 2H_2O$ та $CrL_3 \times 2H_2O$. Цільові сполуки цинку та хрому, як і комплексоутворювальний ліганд (мефенамінова кислота), практично

не розчинні у воді, але завдяки комплексоутворенню їхня ліпофільність значно вища, ніж у ліганда, що зумовлює краще засвоєння організмом компонентів цих сполук (Г.А. Бабенко, 2001; А.С. Григорьева, 2001). Слід зазначити, що фундаментальне вивчення ролі координаційних сполук біметалів з органічними лігандами в механізмах фармакологічної корекції різних патологічних станів організму результативно привело до створення цілого ряду лікарських засобів, які успішно застосовуються у медичній практиці. Зокрема, основою препаратів Антраль, Вітам, Есмін є саме координаційні сполуки на основі мефенамінової кислоти з відповідними біометалами, які зумовлюють виняткову фармакологічну активність цих препаратів при суттєвому зниженні токсичності комплексоутворювальних агентів. Так, у запропонованих до вивчення координаційних сполук у складі ВМК цинку та хрому показник LD_{50} приблизно становить: для $ZnL_2 \times 2H_2O$ 1290 мг/мг, при LD_{50} для $ZnCl_2$ 6,5 мг/кг та для $CrL_3 \times 2H_2O$ 1290 мг/кг (LD_{50} $CrCl_3$ 6,0 мг/кг); при цьому LD_{50} N-2,3-диметилфенілантранілової (мефенамінової) кислоти становить близько 520 мг/кг (А.С. Григорьева, 2001).

Ex tempore препарат у розрахованих кількостях вводять в дієту або за допомогою зонду (в 1% крохмальному клейстері) – у шлунок експериментальним тваринам.

Проведені нами експериментальні дослідження виявили у ВМК високу здатність до корекції ГЦ та її патологічних наслідків, що підтверджується нормалізацією рівня гомоцистеїну в плазмі крові, відновленням балансу у шляхах утворення, утилізації та елімінації цієї амінокислоти, зменшенням оксидативного стресу, дефіциту вазоактивних медіаторів, активацією процесів метилування, нормалізацією параметрів системи гемостазу. Введення ВМК значно зменшувало морфологічні ознаки ураження органів (нирок, печінки, легень та інших), зумовленого тромботичними та запальними змінами в стінках мікросудин тварин з ГЦ. Нещодавно було показано, що обидва компоненти ВМК – окремо вітаміни та окремо мікроелементи мають гіпогомоцистеїнемічну активність з ефектом синергізму складових (М.Б. Луцюк і співавт., 2012).

Висновки

1. Рівень гомоцистеїну в крові є важливим показником стану здоров'я людини.
2. Практичні лікарі повинні мати інформацію про те, які саме лікарські засоби здатні підвищувати або знижувати рівень гомоцистеїну в крові, у зв'язку з чим є необхідність внесення відповідних доповнень до «Інструкції для медичного застосування» препаратів.
3. Авторами проведено доклінічне вивчення ефективного та специфічного засобу гіпогомоцистеїнемічної дії, який здатен не лише знижувати рівень гомоцистеїну в крові, але й пом'якшувати перебіг ускладнень, характерних для гіпергомоцистеїнемії.

Список літератури – в редакції

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5
років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА
Київ, вул. Салютна, 2-6 (ст. метро «Нивки») **ufi**

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Партнери:



Організатори:

Національна академія медичних наук України



Співорганізатори:



Генеральний партнер:



Офіційний партнер:



Соціальний партнер:



MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDDent
MEDEsthetics

MEDICA EXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- Всесвітньо відомі бренди
- Інновації та технології
- Нові торгові марки
- Міжнародна участь

PHARMA EXPO – МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- УКРАЇНСЬКІ ТА ЗАРУБІЖНІ ДОПОВІДАЧІ-ЕКСПЕРТИ ГАЛУЗІ
- ІННОВАЦІЙНІ РІШЕННЯ
- ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Генеральний стратегічний партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний інформаційний партнер:

УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Здоров'я України

ЧАСОПИС

Therapia

МЕДИКНІВ

Генеральний інтернет-партнер:

ZDOROV-INFO

Фармацевтичний Кур'єр

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі:
З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-93-09
+380 (44) 526-92-89

med@lmt.kiev.ua
marketing@lmt.kiev.ua

www.medforum.in.ua