

УДК 618.14-006.36-092

DOI 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.Д. Сидорова, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Несмотря на то что гомоцистеин впервые описали еще в 1932 г., в настоящее время изучение изменений синтеза и содержания этой аминокислоты открывает новые механизмы формирования заболеваний. Отметим, что исследования, подтверждающие взаимосвязь повышенного содержания гомоцистеина с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложнениями беременности, нервно-психическими расстройствами), появились только в последние десятилетия. Это свидетельствует о том, что проблема гипергомоцистеинемии не решена и заслуживает внимания клиницистов и исследователей.

Большинство публикаций представляет исследования гипергомоцистеинемии в рамках патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, однако совсем недавно повышенное содержание гомоцистеина стали рассматривать в качестве маркера преэклампсии беременных и послеоперационных тромбозов, в т.ч. после операций на репродуктивных органах. Отмечено, что у женщин с гипергомоцистеинемией и миомой матки, вступающих в беременность, изменена активация эндотелиальных клеток, что обуславливает повышенный риск тромбозов, а в дальнейшем, при формировании хориона, дефект эндотелия может привести к фетоплацентарной недостаточности, а также при прогрессировании эндотелиоза к преэклампсии и эклампсии. В последние годы начали появляться публикации, связывающие гипергомоцистеинемию с проблемами женской репродуктивной системы с акцентом на овуляторные способности женщины, возможным патогенезом доброкачественных заболеваний, патологическими состояниями во время беременности, вопросами родоразрешения.

Детальное изучение проблемы повышенного содержания гомоцистеина у женщин может помочь в решении ряда вопросов, среди которых участие гипергомоцистеинемии в патогенезе гинекологических заболеваний и формировании нарушений репродуктивной функции.

Сведения о роли гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании (или сопровождении) значимых метаболических нарушений имеют множество подтверждений. Но при этом исследований о значении изменений фолатного обмена, приводящих к гипергомоцистеинемии и непосредственно влияющих на формирование эндокринной гинекологической и акушерской патологии, недостаточно, что требует дополнительного анализа. Изучение связи развития гинекологической патологии с гипергомоцистеинемией в настоящее время является одним из перспективных научных направлений. Особое место занимают вопросы патогенеза миомы матки в аспекте сосудистой теории. Несмотря на проводимые в этой области исследования, на сегодняшний день недостаточно сведений об участии избытка гомоцистеина в патогенезе миомы матки.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, метаболизм, эндокринная гинекология.

В настоящее время повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) плазмы является важным маркером дефицита фолиевой кислоты и кобаламина (В₁₂) [1, 2], а также независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4].

Повышение концентрации ГЦ в плазме связывают с врожденными пороками нервной трубки плода [5], угрозой прерывания гестации и преэклампсией беременных [6], психическими расстройствами и когнитивными

нарушениями у пожилых людей [7, 8]. В литературе последних лет гомоцистеин по праву называют холестерином XXI в., поскольку множественными исследованиями подтверждены его цито- и нейротоксические эффекты [9]. В то же время влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на формирование гинекологических заболеваний, многие из которых являются результатом эндокринных и метаболических нарушений, в литературе не получило должного освещения.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы стал сравнительный анализ публикаций, посвященных исследованию диагностической ценности определения содержания ГЦ для врача – акушера-гинеколога.

Введение оценки уровня ГЦ в середине 1980-х гг. [10] положило начало новой эре исследований фолатного цикла и уровня фолатов в организме. Появление иммуноферментных методов во второй половине 1990-х гг. [11] позволило проводить рутинное определение содержания ГЦ в клинических лабораториях, в результате чего в последние 20 лет ГЦ является одним из наиболее широко исследуемых соединений в кардиологии, нейробиологии и эмбриологии.

Установлено, что ГЦ не содержится в продуктах, употребляемых человеком в пищу, но является промежуточным составляющим, образующимся при преобразовании метионина в цистеин. В свою очередь метионин является незаменимой аминокислотой и единственным источником ГЦ в организме [12, 13]. Метионин необходим для синтеза белков и S-аденозилметионина. Небольшая часть S-аденозилметионина обеспечивает полиаминную часть, необходимую для образования спермина и спермидина. Основная часть S-аденозилметионина является метильным донором в широком диапазоне реакций трансметилирования, дающих жизненно важные метилированные соединения, такие как креатин и метилированная ДНК [14, 15]. Перенос метильной группы приводит к образованию S-аденозилгомоцистеина, который является токсичным и быстро теряет свой аденозин, превращаясь в ГЦ [16].

Особого внимания заслуживает механизм метаболизма ГЦ и понимание всех составляющих этого процесса [17].

Внутриклеточный ГЦ находится в точке метаболической ветви, из которой он может быть либо реметилирован с образованием метионина через цикл метилирования, либо конденсирован с серином с образованием тиоэфирцистатинина через путь транссульфурации.

Кроме того, ГЦ может подвергаться обратному превращению в гомоцистеин тиолактона [18, 19], который присутствует в клеточ-

ных культурах млекопитающих [20], но, как сообщалось, отсутствует в плазме человека [21]. Это связывают с тем, что неспецифические эстеразы, представленные как в плазме, так и на поверхности эндотелиальных клеток, быстро гидролизуют тиолактон до ГЦ [22].

Н. Jakubowski (1997) предположил, что концентрация тиолактона в плазме колеблется в наномолярных диапазонах [23].

У млекопитающих ГЦ метилируется путем использования 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метила. Фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансфераза (метионинсинтаза), вероятно, переносит метильную группу из 5-метилтетрагидрофолата в кобаламин (витамин В₁₂) с получением метилкобаламина, и, наконец, он переходит в ГЦ с образованием метионина [20].

Гомоцистеинметилтрансфераза распространена повсеместно в клетках млекопитающих, ее химическое взаимодействие с фолатами представляет особый интерес, поскольку в нем участвуют как фолиевая кислота, так и кобаламин. Альтернативный путь реметилирования ГЦ в метионин опосредован бетаином: гомоцистеинметилтрансфераза использует бетаин, образующийся в результате катаболизма холина, в качестве метильного донора [19].

В отличие от широко распространенной метионинсинтазы, бетаин был обнаружен только в тканях печени и почек млекопитающих [23].

Первым этапом транссульфурации является конденсация ГЦ с серином в необратимой реакции, катализируемой пиридоксальфосфатом (витамином В₆) – зависимым ферментом цистатионин-β-синтазы, в результате чего получают цистатионин, который можно расщепить на цистеин и 2-оксобутират [24].

У здоровых людей, питающихся высокобелковой пищей, распространенной в развитых странах, примерно 50 % ГЦ метаболизируется через транссульфатный путь [25]. Недостаточная выработка метионина на клеточном уровне приводит к увеличению консервации ГЦ путем рециркуляции его обратно в метионин. Регуляция распределения ГЦ между циклом метилирования и транссульфурацион-

ным путем была рассмотрена Финкельштейном [19].

В плазму ГЦ попадает с помощью печени и пролиферирующих клеток [16]. Только около 6 ммоль/сут (менее 0,05 %) общей клеточной продукции ГЦ выводится с мочой [20]. Таким образом, ГЦ плазмы должен быть поглощен клетками и затем утилизирован. Рядом ученых были опубликованы обзоры по определению ГЦ [17]. Vostom et al. в своем исследовании представили доказательства того, что деградация почечной ткани после канальцевой реабсорбции ГЦ составляет основную долю общего клиренса ГЦ плазмы у крыс [19].

Кроме того, Wollesen et al. показали, что существует обратная зависимость между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и содержанием ГЦ в плазме пациентов с диабетом без явной нефропатии [16].

Основной путь утилизации избытка гомоцистеина в организме проходит через стадию образования цистатионина при участии серина и фермента цистатионсинтетазы, содержащей пиридоксальфосфат (производное витамина B₆). Некоторая часть гомоцистеина повторно метилируется в метионин при участии метилтетрагидрофолата, S-аденозилметионина и метил-B₁₂-фермента. В клетках глутатион, цистеин и гомоцистеин находятся в восстановленной форме. После выброса гомоцистеина из эндотелиальной клетки в кровотоки он окисляется под воздействием кислорода до дисульфида при участии белков и других тиолсодержащих соединений. При различных патологических состояниях наблюдается повышение уровня ГЦ в крови (гомоцистеинемия) и моче (гомоцистинурия) [26].

Опубликованы рекомендации по практическому применению результатов оценки уровня ГЦ [27]. В клинической практике важно понимать, что в плазме циркулируют несколько видов ГЦ: свободный тиол, его симметричный дисульфид (ГЦ), асимметричный смешанный дисульфид (гомоцистеин-цистеин) или конъюгированный с белком через дисульфидную связь [28].

Концентрация свободного ГЦ в плазме крови очень низкая и составляет менее 2 % общего ГЦ плазмы в норме [29]. На долю го-

моцистеин-цистеина приходится примерно 10–15 %, а на долю связанного с белком ГЦ – более 80 % удельного веса [29]. Нормальное содержание связанного с белками ГЦ в плазме крови не превышает 140 ммоль/л. Отметим, что, несмотря на множество попыток, белки, содержащие реактивные остатки цистеина, передающие ГЦ в кровотоки, идентифицировать не удалось [16].

Измерение уровня ГЦ в плазме играет ключевую роль в диагностике и последующем наблюдении за различными формами наследственных нарушений метаболизма ГЦ, фолиевой кислоты и кобаламина, приводящих к ГЦ [16, 29].

Кроме того, оценка содержания ГЦ является незаменимым тестом для диагностики нарушений обмена фолиевой кислоты, особенно в случаях едва заметной или атипичной недостаточности фолатов [29].

Существует множество факторов, влияющих на уровень ГЦ. Многие авторы указывают на генетическую предрасположенность: гомозиготность по полиморфизму метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C→T является наиболее распространенной генетической детерминантой [30]. Лица с генотипом MTHFR 677TT обычно имеют более высокий уровень ГЦ (приблизительно на 2,5 мкмоль/л), чем лица с вариантом 677CC [31]. Большинство других генетических полиморфизмов в ферментах, связанных с ГЦ, мало влияют на его концентрацию, но здесь нужно учитывать фолатный статус [32].

Кроме того, концентрация ГЦ зависит как от возраста, так и от пола [29, 33]. Отчасти это может быть связано с гендерными и возрастными различиями в метаболизме и усвоении микроэлементов и витаминов [16, 29]. Так, увеличение ГЦ может быть связано со снижением СКФ с возрастом [16, 29]. Женщины в возрасте до 60 лет имеют более высокие показатели ГЦ, так как у них СКФ по статистике ниже, чем в других исследуемых группах [16].

Такая разница может быть объяснена менопаузальным статусом и различиями в мышечной массе [16], поскольку синтез креатина выше у мужчин, чем у женщин. Отметим, что в менопаузальном периоде прогрессирующее

снижение мышечной массы также имеет место, поэтому дифференциация причин ГГЦ у пациенток в менопаузе затруднена.

Соответственно, у здоровых людей существует значимая корреляция между концентрациями ГЦ и креатинина в плазме крови.

Имеются исследования, в которых доказано, что изменения работы почек (сниженная СКФ при сохранении нормальных цифр креатинина в плазме) не повышают уровень ГЦ плазмы [16].

Вместе с тем концентрация ГЦ повышается почти в два раза при умеренной почечной недостаточности и изменении уровня креатинина (СКФ 36–63 мл/мин/1,73 м²) и увеличивается четырехкратно параллельно с прогрессированием почечной недостаточности [16].

Результаты других исследований показывают отрицательную линейную связь между уровнем ГЦ в плазме, синтезом креатинина и СКФ [34]. ГГЦ возникает при СКФ около 60 мл/мин, а вероятность ГГЦ при терминальной стадии почечной недостаточности составляет 85–100 % [35]. Указанные механизмы взаимосвязи между функцией почек и ГГЦ включают сниженную почечную элиминацию гомоцистеина и поврежденную «непочечную» утилизацию [35]. Дефектная утилизация включает в себя ингибирование важнейших ферментов метаболизма ГЦ [36] и аномальный метаболизм фолатов при почечной недостаточности [37]. Доказана связь ГГЦ с развитием гипотиреоза. Низкий уровень гормонов щитовидной железы, возможно, снижает СКФ, что приводит к увеличению уровней креатинина и гомоцистеина даже у эутиреоидных субъектов с нормальными гормональными показателями, что также приводит к гипергомоцистеинемии. Существует множество исследований, показывающих, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом концентрация гомоцистеина выше по сравнению с контрольной группой с эутиреозом [38].

Влияние половых гормонов на уровень ГЦ остается неопределенным [39]. Концентрация ГЦ в плазме крови снижается на 30–50 % во время беременности и возвращается к норме в течение 2–4 дней после родов [40–42]. Было показано, что экзогенные эстрогены влияют

на несколько эндокринных и метаболических путей у женщин, включая метаболизм ГЦ. Например, искусственное лечение эстрогенами женщин в постменопаузе значительно снижает общий уровень ГЦ [43]. В дальнейшем доказательства модуляции уровня ГЦ половыми стероидами получены в исследованиях, показывающих, что уровень кислоты значительно ниже в лютеиновой, чем в фолликулярной фазе нормовуляторного цикла [44].

Стимуляция яичников приводила к статистически значимому снижению уровня ГЦ и кобаламина в крови. Концентрации ГЦ, фолиевой кислоты, кобаламина и пиридоксаль' 5-фосфата (PLP) в крови достоверно коррелировали с соответствующими концентрациями фолликулярной жидкости. Концентрация ГЦ в фолликулярной жидкости обратно коррелировала с диаметром фолликула. У женщин с добавлением фолиевой кислоты объем фолат-фолликулярной жидкости обратно коррелировал с диаметром фолликула. Таким образом, доказано, что стимуляция яичников оказывает влияние на биомаркеры крови и фолликулярной жидкости, участвующие в гомоцистеиновом пути. Добавление фолиевой кислоты, скорее всего, защищает фолликулярный рост от вредного воздействия высоких уровней гомоцистеина путем реметилирования кислоты в метионин.

Высокие уровни фолатов в фолликулярной жидкости могут оказывать влияние на синтез половых гормонов в яичниках [45], что может служить причиной гормонального дисбаланса и, как следствие, развития гиперпластических состояний в органах-мишенях репродуктивной системы.

Другие факторы, влияющие на концентрацию ГЦ в крови, – это количество фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ в рационе, объем поглощенного метионина и общее содержание пищевого белка в рационе [24]. Отмечено, что режим и состав питания являются важными факторами, определяющими концентрацию ГЦ, что иллюстрируется более низкой концентрацией ГЦ у пациентов, регулярно принимающих витаминные добавки как в традиционной, так и в альтернативной форме [16]. У большинства взрослых, которые не

потребляют пищу, обогащенную фолиевой кислотой, верхний контрольный предел уровня ГЦ достигает 15–20 мкмоль/л и даже выше [39]. Однако у взрослых с хорошим витаминным статусом или здоровым образом жизни этот показатель составляет около 12 мкмоль/л [46]. Существует выраженная положительная зависимость «доза-реакция» между уровнем ГЦ плазмы и потреблением кофе, ежедневным количеством выкуриваемых сигарет и отсутствием физических упражнений [47]. Эта корреляция особенно сильно заметна у женщин [16]. Кроме того, хроническое высокое потребление этанола в геометрической прогрессии повышает концентрацию ГЦ в плазме [20]. Но при этом умеренное потребление, наоборот, связано с более низким содержанием ГЦ [16, 47]. Некоторые лекарства могут нарушать метаболизм ГЦ. ГГЦ индуцируется метотрексатом и другими антагонистами фолиевой кислоты [16, 47], особенно в комбинации с сульфасалазином [16], закисью азота, которая ингибирует метионинсинтазу [16], противосудорожными препаратами [16], гиполипидемическими препаратами [48], метилдопой, холестираминем и ниацином, вероятно через вмешательство в поглощение ими фолиевой кислоты [16]. Амиотиолы, такие как пеницилламин и ацетилцистеин, снижают концентрацию ГЦ в плазме [46].

Основной механизм действия ГГЦ – повреждение эндотелия сосудов [48]. Исследования, проведенные на группе добровольцев, подтвердили, что ГГЦ может привести к эндотелиальной дисфункции через накопление асимметричного диметиларгинина [41, 42, 48], что объясняет повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с ГГЦ. Что касается акушерства, то имеются единичные работы, указывающие на возможный вариант связи нефропатии как клинического проявления эндотелиоза с ГГЦ [49].

Некоторые соматические патологии также меняют фолатный обмен, что значительно влияет на концентрацию ГЦ в крови [16]. Так, при сахарном диабете как первого, так и второго типов повышение уровня ГЦ в крови является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы, особенно если при дан-

ном заболевании активно развивается диабетическая нефропатия, что и ведет к формированию ГГЦ [50].

При этом у большинства пациентов, страдающих диабетом (независимо от формы), на ранних стадиях без формирования нефропатии развивается гиперфльтрация, повышение почечного клиренса, что ведет, наоборот, к сниженной концентрации ГЦ по сравнению со здоровой популяцией [51]. Однако исследование Н. Chang et al., включавшее 1000 женщин с СПКЯ и метаболическим синдромом, 936 из которых были обследованы на ГГЦ, показало, что более высокая концентрация ГЦ была связана с более высоким индексом массы тела, уровнем свободного тестостерона и более низким содержанием ФСГ и глюкозы натощак [52]. У многих женщин с метаболическим синдромом, индекс массы тела которых превышал 32 (ожирение 2-й степени и более), имелась неалкогольная жировая дистрофия печени [53], которая изменяет процессы метаболизма эстрогенов, обуславливая образование гидроксиметаболитов (-ОН) и эстриола. Последние обладают низкой аффинностью к эстрогеновым рецепторам в тканях-мишенях и демонстрируют крайне низкую, по сравнению с эстрадиолом, гормональную активность [54]. Эти процессы сопровождаются накоплением ГЦ [55]. У пациенток с ГГЦ авторами отмечен более низкий уровень эстрадиола, и повышенное содержание свободного тестостерона.

Авторы указывали, что у пациенток с метаболическим синдромом уровни ЛГ, ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны, были самыми низкими.

Отмечено, что у женщин с ГГЦ снижалась частота овуляции, а удельный вес потери беременности во втором или третьем триместре увеличивался по сравнению с контролем и группой, получавшей лечение. Тем самым авторы показали, что женщины с метаболическим синдромом, СПКЯ, ГГЦ чаще страдают привычным невынашиванием беременности и снижением овуляции, а сам метаболический синдром связан с дефектами овуляции, зачатия, беременности, потерей беременности и сниженным показателем рождаемости.

Что касается гинекологии, то исследования патогенетических связей между ГГЦ и развитием таких распространенных патологий, как, например, миома матки, практически отсутствует. Вместе с тем изучение изменения метаболизма половых гормонов у женщин с ГГЦ, мишенью которых является миометрий, заслуживает особого внимания. Клинические проявления миомы матки, такие как пролиферативный рост миоматозных узлов и маточные кровотечения, которые могут быть обусловлены в т.ч. развитием эндотелиоза, ассо-

циированного с ГГЦ, также требуют дополнительных исследований.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения демонстрируют значимость роли гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании (или сопровождении) метаболических нарушений. Однако данных о значении изменений фолатного обмена и влиянии гомоцистеина на формирование эндокринной гинекологической и акушерской патологии недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю.

Написание и редактирование текста: Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю.

Литература

1. *Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H.* Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96: 239–246.
2. *Klee G.G.* Cobalamin and folate evaluation; measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem.* 2000; 46: 1277–1283.
3. *Refsum H., Ueland P.M., Nygård O., Vollset S.E.* Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med.* 1998; 49: 31–62.
4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
5. *Ray J.G., Laskin C.A.* Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999; 20: 519–529.
6. *Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K.* Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 962–968.
7. *Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A.* Hyperhomocysteinaemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 853–859.
8. *Smith A.D.* Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly [Editorial]. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 785–786.
9. *Наумов А.В., Данильчик И.В., Сарана Ю.В.* Три пути реметилирования гомоцистеина. *Журнал ГрГМУ.* 2016; 2.
10. *Refsum H., Helland S., Ueland P.M.* Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985; 31: 624–628.
11. *Shipchandler M.T., Moore E.G.* Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem.* 1995; 41: 991–994.
12. *Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н.* Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. *Российские биомедицинские исследования.* 2022; 7 (1): 44–59.
13. *Лысыков Ю.А.* Аминокислоты в питании человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 2: 88–105.
14. *Шевченко О.П.* Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2008; 11: 25–32.

15. Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016; 3 (39).
16. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 627–648.
17. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 233–241.
18. Степанова М.С., Булыгина Е.Р., Болдырев А.А. Карнозин защищает мозг в условиях окислительного стресса, создаваемого в период пренатального развития. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (4): 81–89.
19. Jakubowski H. Synthesis of homocysteine thiolactone in normal and malignant cells. In: Graham I., Refsum H., Rosenberg I.H., Ueland P.M., eds. *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997: 157–165.
20. Dudman N.P., Hicks C., Lynch J.F., Wilcken D.E., Wang J. Homocysteine thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 663–670.
21. Mudd S.H., Matorin A.I., Levy H.L. Homocysteine thiolactone: failure to detect in human serum or plasma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989; 63: 297–300.
22. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. «Эс-теразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. Токсикологический вестник. 2012; 6 (117): 6–12.
23. Ubbink J.B., Vermaak W.J.H., van der Merwe A., Becker P.J. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clin Chim Acta.* 1992; 207: 119–128.
24. Guttormsen A.B., Schneede J., Fiskerstrand T., Ueland P.M., Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy subjects. *J Nutr.* 1994; 124: 1934–1941.
25. Nurk E., Tell G.S., Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study. *J Nutr.* 2001; 131: 1214–1216.
26. Маслов А.П., Баженов Л.Н., Гетман З.В., Рыжкова Н.В. Исследование плейотропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда. Медицина в Кузбассе. 2014; S3: 67–71.
27. Langman L.J., Cole D.E. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta.* 1999; 286: 63–80.
28. Andersson A., Isaksson A., Brattstrom L., Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem.* 1993; 39: 1590–1597.
29. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexø E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneide J., McPartlin C., Scott J.M. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004; 50 (1): 3–32. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021634.
30. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049–1057.
31. Brattstrom L., Wilcken D.E.L., Ohrvik J., Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998; 98: 2520–2526.
32. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H., Rosenberg I.H. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93: 7–9.
33. Paul F. Jacques, Irwin H. Rosenberg, Gail Rogers, Jacob Selhub, Barbara A. Bowman, Elaine W. Gunter, Jacqueline D. Wright, Clifford L. Johnson. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 482–489.
34. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 891–900.
35. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17401.
36. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. РМЖ. 2009; 4.

37. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю., Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. Нефрология. 2005; 9 (2): 48–52.
38. Дранкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 2 (15): 21–30.
39. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA. 1993; 270: 2693–2698.
40. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 614–619.
41. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. Медицинский совет. 2020; 3: 160.
42. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Исходы беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и доброкачественными опухолями матки. Аспирантский вестник Поволжья. 2019; 19 (5-6): 30–38.
43. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 33–39.
44. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. Eur J Clin Invest. 1999; 29: 1041–1044.
45. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr rev. 2006; 27: 170–207.
46. Ubbink J.B., Becker P.J., Vermaak W.J., Delport R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. Clin Chem. 1995; 41: 1033–1037.
47. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2006; S: 149–157.
48. Ottar Nygård, Stein Emil Vollset, Helga Refsum, Inger Stensvold, Aage Tverdal, Jan Erik Nordrehaug, Per Magne Ueland, Gunnar Kvåle. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA. 1995; 274: 1526–1533.
49. Кобчикова А.В. Исследование показателей системы гемостаза при гипергомоцистеинемии у беременных с гестозом. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 242–250.
50. Пчелин И.Ю., Гапешин Р.А., Худякова Н.В., Байрашева В.К. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией. Juvenis scientia. 2016; 6: 12–16.
51. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2001; 159 (2): 497–511.
52. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. Reprod Biomed Online. 2019; 38 (6): 990–998.
53. Калинин А.В., Такмулина Г.М. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени. Актуальные проблемы медицины. 2009; 12 (67): 5–10.
54. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? Гинекология. 2019; 21 (6): 31–35.
55. Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете. МЭЖ. 2013; 1 (49): 10–14.

Поступила в редакцию 19.07.2021; принята 03.02.2023.

Авторский коллектив

Сидорова Юлия Дмитриевна – аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Богдасаров Азат Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Образец цитирования

Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю. Роль гомоцистеина в патогенезе акушерско-гинекологических заболеваний. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97.

THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE PATHOGENESIS OF GYNECOLOGICAL DISEASES

Yu.D. Sidorova, L.Yu. Davidyan, A.Yu. Bogdasarov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Despite the fact that homocysteine was first described in 1932, at present, the study of changes in the synthesis and content of this amino acid reveals new mechanisms for the disease development. It should be mentioned that studies confirming the correlation between elevated homocysteine levels and human pathologies (cardiovascular diseases, pregnancy complications, neuropsychiatric disorders) have appeared only recently. This indicates that hyperhomocysteinemia has not been resolved and deserves clinicians' and researchers' attention.

Most publications present studies on hyperhomocysteinemia as part of the pathogenesis of cardiovascular diseases. However, more recently, elevated homocysteine level has been considered as a marker in preeclampsia and postoperative thromboembolism, including that after reproductive surgery. It was noted that in early pregnancy the activation of endothelial cells is changed in women with hyperhomocysteinemia and uterine fibroids. It increases thrombosis risks, and later, during the chorion formation, an endothelial defect can cause fetoplacental insufficiency, and in case of endotheliosis progression lead to preeclampsia and eclampsia. In recent years, some authors associate hyperhomocysteinemia with disorders of the female reproductive system and ovulatory abilities, possible pathogenesis of benign tumors, pregnancy pathologies and delivery issues.

A detailed study of elevated homocysteine in women can help in solving a number of issues, such as the role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of gynecological diseases and development of reproductive disorders.

There is much information on the role of homocysteine in the development of endothelial dysfunction and significant metabolic disorders. At the same time, there is not enough studies on the changes in folate metabolism, which cause hyperhomocysteinemia and directly affect the development of endocrine gynecological and obstetric pathologies. These problems require further analysis. The correlation between the hyperhomocysteinemia and development of gynecological pathologies is currently one of the promising scientific areas. Special attention is paid to the pathogenesis of uterine fibroids in terms of vascular theory. Despite ongoing research, there is only insufficient information on the role of excess homocysteine in the pathogenesis of uterine fibroids.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, metabolism, gynecological endocrinology.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Literary search, participation in the research study, data processing: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Data analysis and interpretation: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu.

Text writing and editing: Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu.

References

1. Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96: 239–246.
2. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation; measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem.* 2000; 46: 1277–1283.

3. Refsum H., Ueland P.M., Nygård O., Vollset S.E. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med.* 1998; 49: 31–62.
4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
5. Ray J.G., Laskin C.A. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999; 20: 519–529.
6. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 962–968.
7. Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A. Hyperhomocysteinaemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 853–859.
8. Smith A.D. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly [Editorial]. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 785–786.
9. Naumov A.V., Danil'chik I.V., Sarana Yu.V. Tri puti remetilirvaniya gomotsisteina [Three pathways for homocysteine remethylation]. *Zhurnal GrGMU.* 2016; 2 (in Russian).
10. Refsum H., Helland S., Ueland P.M. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 1985; 31: 624–628.
11. Shipchandler M.T., Moore E.G. Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem.* 1995; 41: 991–994.
12. Vasil'ev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezhinskiy M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasil'eva A.V., Pyurveev S.S., Kosova A.N. Rol' narusheniy obmena gomotsisteina v patologicheskikh protsessakh [The role of homocysteine metabolic disorders in pathological processes]. *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya.* 2022; 7 (1): 44–59 (in Russian).
13. Lysikov Yu.A. Aminokisloty v pitanii cheloveka [Amino acids in human nutrition]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2012; 2: 88–105 (in Russian).
14. Shevchenko O.P. Gomotsistein i ego rol' v klinicheskoy praktike (lektsiya) [Homocysteine and its role in clinical practice (lecture)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2008; 11: 25–32 (in Russian).
15. Zobova D.A., Kozlov S.A. Rol' gomotsisteina v patogeneze nekotorykh zabolevaniy [The role of homocysteine in the pathogenesis of certain diseases]. *Izvestiya vuzov. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2016; 3 (39) (in Russian).
16. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 627–648.
17. Ubbink J.B. Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 233–241.
18. Stepanova M.S., Bulygina E.R., Boldyrev A.A. Karnozin zashchishchaet mozg v usloviyakh oksidativ'nogo stressa, sozdavaemogo v period prenatal'nogo razvitiya [Carnosine protects the brain from oxidative stress created during prenatal development]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2010; LIX (4): 81–89 (in Russian).
19. Jakubowski H. Synthesis of homocysteine thiolactone in normal and malignant cells. In: Graham I., Refsum H., Rosenberg I.H., Ueland P.M., eds. *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997: 157–165.
20. Dudman N.P., Hicks C., Lynch J.F., Wilcken D.E., Wang J. Homocysteine thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 663–670.
21. Mudd S.H., Matorin A.I., Levy H.L. Homocysteine thiolactone: failure to detect in human serum or plasma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1989; 63: 297–300.
22. Kurdyukov I.D., Shmurak V.I., Nadeev A.D., Voytenko N.G., Prokof'eva D.S., Goncharov N.V. «Esteraznyy status» organizma pri vozdeystvii toksicheskikh veshchestv i farmpreparatov [Esterase status of the body under toxic substances and pharmaceuticals]. *Toksikologicheskii vestnik.* 2012; 6 (117): 6–12 (in Russian).
23. Ubbink J.B., Vermaak W.J.H., van der Merwe A., Becker P.J. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clin Chim Acta.* 1992; 207: 119–128.
24. Guttormsen A.B., Schneede J., Fiskerstrand T., Ueland P.M., Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiol compounds are related to food intake in healthy subjects. *J Nutr.* 1994; 124: 1934–1941.

25. Nurk E., Tell G.S., Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study. *J Nutr.* 2001; 131: 1214–1216.
26. Maslov A.P., Bazhenov L.N., Getman Z.V., Ryzhkova N.V. Issledovanie pleiotropnogo effekta atorvastatina po vliyaniyu na uroven' gomotsisteinonii u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda [Study of the pleiotropic effect of atorvastatin and its impact on the homocysteinemia level in patients with myocardial infarction]. *Meditsina v Kuzbasse.* 2014; S3: 67–71 (in Russian).
27. Langman L.J., Cole D.E. Homocysteine: cholesterol of the 90s? *Clin Chim Acta.* 1999; 286: 63–80.
28. Andersson A., Isaksson A., Brattstrom L., Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem.* 1993; 39: 1590–1597.
29. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexo E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneide J., McPartlin C., Scott J.M. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004; 50 (1): 3–32. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021634.
30. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049–1057.
31. Brattstrom L., Wilcken D.E.L., Ohrvik J., Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 1998; 98: 2520–2526.
32. Jacques P.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H., Rosenberg I.H. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996; 93: 7–9.
33. Paul F. Jacques, Irwin H. Rosenberg, Gail Rogers, Jacob Selhub, Barbara A. Bowman, Elaine W. Gunter, Jacqueline D. Wright, Clifford L. Johnson. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 482–489.
34. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 891–900.
35. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17401.
36. Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Gomotsistein – prediktor patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka [Homocysteine as a predictor of pathological changes in the human body]. *RMZh.* 2009; 4 (in Russian).
37. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Golubev R.V., Trofimenko I.I., Panina I.Yu., Zhloba A.A., Blashko E.L. Rasprostranennost' gipergomotsisteinonii v zavisimosti ot stadii khronicheskoy bolezni pochek [Prevalence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic kidney disease]. *Nefrologiya.* 2005; 9 (2): 48–52 (in Russian).
38. Drapkina O.M., Gengenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Vliyanie gipotireoza na serdechno-sosudistuyu sistemu [Effect of hypothyroidism impact on the cardiovascular system]. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016; 2 (15): 21–30 (in Russian).
39. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993; 270: 2693–2698.
40. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 614–619.
41. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Osobnosti techeniya beremennosti u zhenshchin s miomoy matki i gipergomotsisteinonii [Characteristics of pregnancy course in women with uterine fibrosis and hyperhomocysteinemia]. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 3: 160 (in Russian).
42. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Iskhody beremennosti u zhenshchin s gipergomotsisteinonii i dobrokachestvennymi opukholyami matki [Pregnancy outcomes in women with hyperhomocysteinemia and benign uterine tumors]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2019; 19 (5-6): 30–38 (in Russian).
43. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 33–39.
44. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29: 1041–1044.

45. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr rev.* 2006; 27: 170–207.
46. Ubbink J.B., Becker P.J., Vermaak W.J., Delport R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem.* 1995; 41: 1033–1037.
47. Lebedeva A.Yu., Mikhaylova K.V. Gipergomotsisteinemiya: sovremennyy vzglyad na problem [Hyperhomocysteinemia: Modern view on the problem]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2006; S: 149–157 (in Russian).
48. Ottar Nygård, Stein Emil Vollset, Helga Refsum, Inger Stensvold, Aage Tverdal, Jan Erik Nordrehaug, Per Magne Ueland, Gunnar Kvåle. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 1995; 274: 1526–1533.
49. Kobchikova A.V. Issledovanie pokazateley sistemy gemostaza pri gipergomotsisteinemii u beremennykh s gestozom [The study of hemostasis system parameters in pregnant women with hyperhomocysteinemia and preeclampsia]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2009; 4: 242–250 (in Russian).
50. Pehelin I.Yu., Gapeshin R.A., Khudyakova N.V., Bayrasheva V.K. Gipergomotsisteinemiya i diabeticheskaya nefropatiya: vliyaniye geneticheskikh faktorov, kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi s vospaleniem i anemiy [Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: The influence of genetic factors, clinical and pathogenetic interrelations with inflammation and anemia]. *Juvenis scientia.* 2016; 6: 12–16 (in Russian).
51. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2001; 159 (2): 497–511.
52. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38 (6): 990–998.
53. Kalinin A.V., Takmulina G.M. Metabolicheskiy sindrom i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease]. *Aktual'nye problemy meditsiny.* 2009; 12 (67): 5–10 (in Russian).
54. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. Metabolizm estrogenov: pochemu tak vazhno sokhranyat' ravnovesie [Estrogen metabolism: Why is balance important]? *Ginekologiya.* 2019; 21 (6): 31–35 (in Russian).
55. Vlasenko A.V. Vliyaniye gipergomotsisteinemii na razvitiye nealkogol'noy zhirovoy bolezni' pecheni pri sakharnom diabete [Influence of hyperhomocysteinemia on development of non-alcoholic fatty liver disease in diabetes mellitus]. *MEZh.* 2013; 1 (49): 10–14 (in Russian).

Received July 19, 2021; accepted February 3, 2023.

Information about the authors

Sidorova Yuliya Dmitrievna, Postgraduate Student, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Bogdasarov Azat Yur'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

For citation

Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu. Rol' gomotsisteina v patogeneze akushersko-ginekologicheskikh zabolevaniy [The role of homocysteine in the pathogenesis of gynecological diseases]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2023; 2: 86–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-86-97 (in Russian).