

УДК 61.617.

Гомоцистеин как патологический биомаркер заболеваний костей

Лазутина И.И.¹, Крот И.А.¹, Бычковский П.Н.¹, Наумов А.В.¹

Гродненский государственный медицинский университет ГРГМУ, Минск, e-mail: yoptanator@gmail.com

Аннотация (150-250 слов) В современной травматологии особое внимание уделяется изучению факторов риска развития остеопороза и других заболеваний костной ткани, приводящих к переломам. За последние десятилетия гомоцистеин (Hcy) стал рассматриваться как важный независимый фактор риска развития патологий опорно-двигательного аппарата. Гомоцистеин (Hcy) — серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина через цикл метильной группы. Его метаболизм регулируется преимущественно печенью и почками, а концентрация в плазме зависит от кофакторов, таких как витамины B6, B12 и фолат. Нарушение метаболизма Hcy ассоциировано с патологиями, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, а также почечную недостаточность. В последние годы Hcy идентифицирован как независимый фактор риска остеопороза и переломов костей. Остеопороз, характеризующийся снижением костной массы и ухудшением микроархитектуры, представляет глобальную проблему здравоохранения: затраты на лечение переломов в США выросли с 13,8 млрд долларов в 1995 году до 22 млрд долларов в 2008 году. Данная работа анализирует механизмы влияния Hcy на костную ткань, включая остеокластогенез, деградацию внеклеточного матрикса, снижение минерализации и ухудшение костного кровотока, подчеркивая ее значимость для травматологии.

Ключевые слова: Травматология, Гомоцистеин, Остеопороз, Влияние, Фактор риска

Homocysteine as a Pathological Biomarker of Bone Diseases

Lazutina I. I.¹, Krot I.A.¹, Bychkouski P.N.¹, Naumov A.V.¹

¹Grodno state medical university GRSMU, Minsk, e-mail: yoptanator@gmail.com

Аннотация на английском языке (150-250 слов)

In modern traumatology, special attention is paid to the study of risk factors for the development of osteoporosis and other diseases of bone tissue leading to fractures. Over the past decades, homocysteine (Hcy) has come to be considered as an important independent risk factor for the development of pathologies of the musculoskeletal system. Homocysteine (Hcy) is a sulfur-containing amino acid formed in the process of methionine metabolism through the methyl group cycle. Its metabolism is regulated predominantly by the liver and kidneys, and the concentration in plasma depends on cofactors such as vitamins B6, B12, and folate. Disruption of Hcy metabolism is associated with pathologies, including cardiovascular and neurodegenerative diseases, as well as renal insufficiency. In recent years, Hcy has been identified as an independent risk factor for osteoporosis and bone fractures. Osteoporosis, characterized by a reduction in bone mass and deterioration of microarchitecture, represents a global healthcare problem: the costs of treating fractures in the USA increased from 13.8 billion dollars in 1995 to 22 billion dollars in 2008. This work analyzes the mechanisms of the influence of Hcy on bone tissue, including osteoclastogenesis, degradation of the extracellular matrix, reduction of mineralization, and deterioration of bone blood flow, emphasizing its significance for traumatology.

Keywords: Traumatology, Homocysteine, Osteoporosis, Influence, Risk Factor

Введение В современной травматологии и ортопедии значительное внимание уделяется изучению различных факторов, способствующих развитию остеопороза и других заболеваний

костной ткани, приводящих к переломам. За последние десятилетия гомоцистеин (Hcy) выделился как важный независимый маркер риска для патологий опорно-двигательного аппарата. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая образуется в процессе метаболизма метионина через цикл метилирования. Регуляция его уровня осуществляется преимущественно печенью и почками, при этом концентрация Hcy в плазме крови зависит от наличия необходимых кофакторов — витаминов B6, B12 и фолата.

Нарушение метаболизма гомоцистеина связано с рядом серьезных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные расстройства и почечная недостаточность. В последние годы Hcy был также идентифицирован как один из ключевых факторов риска развития остеопороза и увеличения частоты переломов. Остеопороз, характеризующийся снижением минеральной плотности кости и ухудшением ее микроархитектуры, является глобальной медицинской проблемой. Так, расходы на лечение остеопоротических переломов в США увеличились с 13,8 млрд долларов в 1995 году до 22 млрд долларов в 2008 году, что подчеркивает экономическую и социальную значимость данного заболевания [1].

Цель исследования Целью настоящего исследования является комплексный анализ влияния гомоцистеина на состояние костной ткани и механизмы его действия.

Материал и методы исследования Работа основана на систематическом обзоре литературы до 2025 года. Методы включали: 1) анализ влияния Hcy на остеокласты и остеобласты; 2) изучение моделей гипергомоцистеинемии (HHcy) на животных (мыши, крысы, цыплята); 3) оценку клинических данных о связи Hcy с риском переломов.

Результаты исследования и их обсуждение Остеокластогенез и окислительный стресс. Повышенные концентрации гомоцистеина (Hcy) стимулируют образование активных форм кислорода (ROS), что подтверждено результатами многочисленных экспериментов, проведенных как *in vivo*, так и *in vitro*. Исследования, выполненные на первичных клетках костного мозга мышей и мононуклеарных клетках периферической крови человека, показали, что Hcy значительно увеличивает внутриклеточные уровни ROS, тем самым способствуя дифференциации и созреванию остеокластов [4]. Функциональная активность остеокластов оценивалась с использованием ряда биохимических маркеров, включая уровень тартрат-устойчивой кислой фосфатазы, который возрастал на 30–40% при концентрации Hcy 100 мкМ, а также повышение активности креатинфосфокиназы и усиление резорбции дентина. Кроме того, Hcy оказывал выраженное антиапоптотическое действие на остеокласты посредством подавления каспаззависимых путей, что приводило к увеличению их выживаемости на 25%. На молекулярном уровне Hcy селективно активировал фосфорилирование p38 митоген-активируемой протеинкиназы в сигнальном пути, зависимом от лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B, с увеличением уровня фосфорилирования на 50% в условиях гипергомоцистеинемии, при этом не влияя существенно на фосфорилирование внеклеточных сигнал-регулируемых киназ, N-концевых киназ c-Jun или ингибитора ядерного фактора каппа-B альфа. Одновременно с этим наблюдалось значительное снижение активности остеобластов: при концентрации Hcy 200 мкМ синтез остеокальцина уменьшался на 35%, что указывает на двойственное влияние Hcy на процессы ремоделирования костной ткани [3].

Нарушение минерализации.

Гомоцистеин оказывает ингибирующее воздействие на процессы минерализации, опосредованные хондроцитами, в костной ткани. В микромазовых культурах мезенхимальных клеток, полученных из зачатков конечностей цыплят, добавление Hcy в концентрации 50 мкМ уменьшало образование пиридинолиновых поперечных связей на 30% и снижало поглощение кальция на 25%, что нарушало структурную целостность коллагена. Данные электронной микроскопии подтвердили эти наблюдения, показав нерегулярное отложение коллагена и уменьшение диаметра фибрилл на 20% по сравнению с контрольными образцами. В моделях крыс с умеренной HHcy (индуцированной введением 10 мг/л Hcy в питьевой воде) объем трабекулярной кости сокращался на 15–20%, тогда как гипертрофическая зона пластинки роста

увеличивалась на 30% из-за замедления резорбции хрящевой ткани [2]. Кроме того, у крыс, находившихся на диете с высоким содержанием метионина, масса трабекулярной кости уменьшалась на 25–35%, что свидетельствует о значительном нарушении минерализации.

Сосудистые нарушения.

Гипергомоцистеинемия снижала биодоступность оксида азота за счет усиления окислительного стресса. В моделях мышей с ННсу индекс кровотока в большеберцовой кости снижался на 40% по сравнению с контрольной группой, что измерялось с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. У мышей с дефицитом цистатионин β-синтазы, ключевого фермента метаболизма Нсу, кровотоки уменьшались на 35%, при этом минеральная плотность кости оставалась статистически неизменной ($P > 0,05$). Механическая прочность костей снижалась на 15–20%, что связывали с развитием локальной гипоксии и активацией остеокластов [5].

Клинические корреляции.

В когортном исследовании женщин в возрасте 58–70 лет высокий уровень общего Нсу в верхнем квартиле (>15 мкМ) коррелировал с потерей минеральной плотности кости (ВМД) в области бедра на 2,8% за 4 года, по сравнению с 1,2% в нижнем квартиле. Риск переломов возрастал в 1,9 раза (отношение шансов [OR] = 1,9, $P < 0,05$). Применение витамина В12 (1 мг/день) и фолата (5 мг/день) снижало концентрацию тНсу на 20–30% и уменьшало частоту переломов на 25% (Sato et al., 1994). Статистически значимые корреляции между тНсу и сывороточным кальцием ($r = 0,170$, $P = 0,045$) и уровнем дезоксипиридинолина в моче ($r = 0,193$, $P = 0,022$) подтверждали влияние Нсу на процессы костной резорбции [1].

Выводы Работа имеет ключевое значение для травматологии, так как переломы при остеопорозе, обусловленные ННсу, требуют адаптации терапевтических подходов. Высокий тНсу связан с замедленным заживлением (снижение жесткости кости на 15% у мышей) и снижением прочности фиксации имплантатов из-за деградации коллагена. Определение уровня Нсу у пациентов с переломами может стать маркером риска осложнений, а его снижение с помощью витаминов группы В — стратегией улучшения регенерации кости и профилактики рецидивов. Это особенно актуально для пожилых пациентов, у которых ННсу чаще сочетается с остеопорозом, увеличивая нагрузку на травматологические службы.

Список литературы

1. Baines M, Kredan MB, Usher J, Davison A, Higgins G, Taylor W, West C, Fraser WD, Ranganath LR. The association of homocysteine and its determinants MTHFR genotype, folate, vitamin B12 and vitamin B6 with bone mineral density in postmenopausal British women. *Bone*. 2022. no. 40.P. 730–736
2. Banfi G, Iorio EL, Corsi MM. Oxidative stress, free radicals and bone remodeling. *Clin Chem Lab Med*. 2021. no. 46.P. 1550–1555.
3. Chenu C, Serre CM, Raynal C, Burt-Pichat B, Delmas PD. Glutamate receptors are expressed by bone cells and are involved in bone resorption. *Bone*. 2020. no. 44.P. 295–299.
4. Herrmann M, Wildemann B, Claes L, Klohs S, Ohnmacht M, Taban-Shomal O. Experimental hyperhomocysteinemia reduces bone quality in rats. *Clin Chem*. 2024. no. 63.P. 1445–1451.
5. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, Van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res*. 2020. no. 42.P. 921–929.