

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-162-171>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-162-171>

Содержание гомоцистеина и особенности его метаболизма в сыворотке пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (обзор литературы)

Level and Serum Metabolism of Homocysteine in Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Literature Review

К.С. Самарина^{ID}, *Ю.Ю. Ассесорова*^{ID}, *И.В. Бергер*^{ID}

K.S. Samarina^{ID}, *Yu.Yu. Assesorova*^{ID}, *I.V. Berger*^{ID}

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана, ул. Арнасай, д. 17, Чиланзарский район, Ташкент, Республика Узбекистан, 100115

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, 17 Arnasai ul., Chilanarskii Region, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100115

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) принципиально улучшило показатели отдаленной выживаемости пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Несмотря на высокую специфичность в отношении тирозинкиназы BCR::ABL1, ИТК могут приводить к развитию различных нежелательных явлений, включая повышение риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистой патологии, является повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ). Однако гомоцистеиновый статус и влияние гипергомоцистеинемии на течение заболевания у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК остаются малоизученными. Цель настоящей публикации — всесторонний анализ данных современной литературы об изменениях уровня ГЦ и факторах, связанных с его метаболизмом, у больных ХМЛ. Обзор подготовлен на основе анализа публикаций, индексируемых в базах данных PubMed, MEDLINE и др., в которых рассматриваются механизмы образования, трансформации и причины нарушений метаболизма ГЦ у больных ХМЛ до лечения и на фоне применения ИТК различных поколений. Несмотря на ограниченность исследований, анализ данных литературы позволяет заключить, что уровень ГЦ является полезным маркером, отражающим состояние фолатного цикла, метаболического статуса, эндотелиальной функции и активности роста опухолевых клеток у больных ХМЛ.

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) dramatically improved long-term survival rates in chronic myeloid leukemia (CML) patients. Despite high specificity for BCR::ABL1 tyrosine kinase, TKIs can induce adverse events including increased risk of cardiovascular complications. One of the cardiovascular risk factors is an elevated homocysteine (HC) level. However, neither homocysteine status nor hyperhomocysteinemia effect on the disease course in CML patients on TKI therapy have been sufficiently studied. This paper aims to comprehensively analyze the current literature data on HC level changes and HC metabolism factors in CML patients. The review is based on the articles indexed in the PubMed, MEDLINE and other databases dealing with the mechanisms of HC metabolism genesis, transformation, and causes for its dysfunction in CML patients prior to and on therapy with TKIs of different generations. Despite the limited number of studies, a literature analysis suggests that HC level is a helpful marker of the folate cycle status, metabolic status, endothelial function, and tumor cell growth activity in CML patients.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, гомоцистеин, витамин B₁₂.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, homocysteine, vitamin B₁₂.

Получено: 19 июля 2025 г.

Принято в печать: 14 марта 2026 г.

Для переписки: Юлиана Юрьевна Ассесорова, д-р биол. наук, ул. Арнасай, д. 17, Чиланзарский район, Ташкент, Республика Узбекистан, 100115; тел.: +998(93)543-22-45; e-mail: yuliana-as@mail.ru

Для цитирования: Самарина К.С., Ассесорова Ю.Ю., Бергер И.В. Содержание гомоцистеина и особенности его метаболизма в сыворотке пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2026;19(2):162–71. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-162-171.

Received: July 19, 2025

Accepted: March 14, 2026

For correspondence: Yuliana Yurevna Assesorova, PhD in Biology, 17 Arnasai ul., Chilanzarskii Region, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100115; Tel.: +998(93)543-22-45; e-mail: yuliana-as@mail.ru

For citation: Samarina K.S., Assesorova Yu.Yu., Berger I.V. Level and Serum Metabolism of Homocysteine in Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2026;19(2):162–71. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-162-171.

ВВЕДЕНИЕ

Серосодержащая аминокислота гомоцистеин (ГЦ) синтезируется непосредственно в организме и является промежуточным продуктом метаболизма метионина. В организме ГЦ находится в виде свободного тиола (1 %), присутствует в связанной форме с другими белками плазмы, в т. ч. с альбумином (70–80 %), либо представлен в дисульфидной форме (20–30 %) [1–3]. У здоровых людей общая концентрация ГЦ в плазме при определении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии составляет 5–15 мкмоль/л, при иммуноферментном анализе — 5–12 мкмоль/л [4]. Колебания уровня ГЦ в пределах нормальных значений связаны с возрастом и полом. Превышение порога 12–15 мкмоль/л (гипергомоцистеинемия, ГпГЦ) может быть обусловлено различными заболеваниями, при этом уровень ГЦ в диапазоне 16–30 мкмоль/л считается слегка повышенным, 31–100 мкмоль/л — умеренно повышенным, более 100 мкмоль/л — очень высоким [5–7]. Хроническое повышение уровня ГЦ признано независимым фактором риска развития коронарного, мозгового и периферического атеросклероза. Показано, что ГпГЦ коррелирует с повышенной частотой тромбозов и общей сердечно-сосудистой смертностью [8, 9]. Помимо негативного влияния на сердечно-сосудистую систему повышение ГЦ ассоциируется и с другими патологическими процессами [10].

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических стволовых клеток и характеризующееся реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11.2) с образованием химерного онкогена *BCR::ABL1*. Патогенетическая терапия препаратами из группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) направлена на эффективное блокирование активности аномального *BCR::ABL1*-онкобелка, играющего ключевую роль в дальнейшем развитии и прогрессировании заболевания. Применение ИТК 1, 2 и 3-го поколений принципиально изменило выживаемость пациентов с ХМЛ, приблизив ее к популяционной. Вместе с тем ИТК могут привести к развитию нежелательных явлений, в частности различных сердечно-сосудистых осложнений [8, 11–13]. У больных ХМЛ отмечено изменение уровня ГЦ [8, 14–16], что может быть маркером и возможным медиатором эндотелиальной дисфункции.

Все вышеизложенное послужило основанием для изучения причин и потенциальной связи обмена ГЦ с патогенетическими механизмами течения основного заболевания.

Цель настоящей обзорной статьи — обобщение данных о биохимических, метаболических и клинических аспектах ГпГЦ, а также анализ информации о динамике уровня ГЦ и кофакторов его метаболизма у больных ХМЛ до начала лечения, на фоне терапии ИТК и при прогрессировании заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор подготовлен на основе анализа публикаций, индексированных в базах данных PubMed, MEDLINE и др. В отобранных для включения статьях рассматриваются современные представления о процессах фолатного цикла, роли кофакторов, нарушениях трансформации ГЦ и ГпГЦ, а также обсуждаются особенности метаболизма ГЦ у больных ХМЛ. Поиск запрос включал ключевые слова: гомоцистеин, витамин B₁₂, хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, фаза акселерации, бластный криз. Предпочтение отдавалось научным статьям, опубликованным за последние 15 лет. В случае отсутствия искомой информации при глубине поиска 15 лет авторы данной работы обращались к более ранним публикациям. При поиске применялся фильтр английского языка. Все найденные данные были обобщены и изложены в повествовательной манере с резюмирующими комментариями авторов обзора. Приведенные факты и данные предыдущих исследований снабжены ссылками на источники.

МЕТАБОЛИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОМОЦИСТЕИНА

Непротеиногенная аминокислота ГЦ не поступает в организм с продуктами питания, определенный уровень ГЦ в плазме обусловлен его биосинтезом из метионина. При этом многостадийном процессе метионин алкилируется аденозинтрифосфорной кислотой с образованием S-аденозилметионина (SAM). Затем при участии специфических метилтрансфераз SAM передает свою метильную группу на цитозин или другие субстраты, образуя S-аденозилгомоцистеин

(SAH). Далее SAH с помощью аденозилгомоцистеина гидролизуется до ГЦ и аденозина [6].

Устранение избыточного ГЦ осуществляется благодаря его биотрансформации. Существует два основных метаболических пути элиминации ГЦ в организме: реметилирование и транссульфурация [17]. При реметилировании ГЦ получает метильную группу и снова превращается в метионин. Основным донором метильной группы служит 5-метилтетрагидрофолат (5-метил-ТНФ). Для образования 5-метил-ТНФ необходима фолиевая кислота (витамин В₉), которая, поступая в организм с пищей, эндогенно превращается в тетрагидрофолат (ТНФ), затем — в 5,10-метилентетрагидрофолат (5,10-CH₂-ТНФ), а последний в итоге преобразуется в 5-метил-ТНФ с участием метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Кофактором реакции реметилирования ГЦ является витамин В₁₂ (в форме метилкобаламина). Передача метильной группы от 5-метил-ТНФ на ГЦ с образованием метионина и регенерацией ТНФ катализируется метионинсинтазой. Таким образом, достаточное поступление фолатов и витамина В₁₂ критически важно для поддержания нормального реметилирования ГЦ: при дефиците фолиевой кислоты и витамина В₁₂ снижается образование 5-метил-ТНФ, что ограничивает реметилирование ГЦ и приводит к повышению его концентрации в плазме. При недостаточной активности MTHFR и других ферментов фолатного цикла образование 5-метил-ТНФ нарушается, что вызывает накопление ГЦ даже при нормальном потреблении фолата и витаминов [6].

Альтернативным путем реметилирования ГЦ является бетаин-зависимое метилирование: донором метила выступает бетаин (триметилглицин), превращающий ГЦ в метионин при участии бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы. Этот путь становится более значимым при недостатке фолата или повышенном поступлении бетаина с пищей [3, 10].

При избыточном содержании метионина в клетке ГЦ подвергается транссульфурации, в результате которой он необратимо утилизируется с образованием цистеина [18]. Ключевой фермент данного процесса — цистатионин-β-синтаза (CBS), которая связывает ГЦ с серином с образованием цистатионина в присутствии пиридоксаль-5'-фосфата (активной формы витамина В₆) в качестве кофактора. Далее цистатионин расщепляется до цистеина и α-кетобутирата цистатионин-γ-лиазой (CSE; также В₆-зависимой). Побочные реакции ферментов транссульфурации CBS и CSE вносят основной вклад в продукцию физиологически активной молекулы сероводорода (H₂S) [19, 20]. Баланс между реметилированием и транссульфурацией регулируется потребностями клетки: при недостатке метионина активируется реметилирование, а при избытке — транссульфурация.

Таким образом, в норме процессы реметилирования и транссульфурации поддерживают концентрацию ГЦ в физиологических пределах при условии участия ферментов и адекватного уровня фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и В₆. Дефицит любого из этих кофакторов и дезактивация ферментов обуславливают нарушение метаболизма ГЦ и ГпГЦ.

Хотя тяжелая ГпГЦ встречается редко, легкое или среднее повышение уровня ГЦ достаточно распростра-

нено. Основными причинами этого, по-видимому, является полиморфизм генов ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ, а также дефицит фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂. Повышение концентрации ГЦ само по себе не вызывает острых симптомов, однако хроническая ГпГЦ имеет серьезные патофизиологические последствия. Было показано, что ГпГЦ легкой и средней степени является независимым фактором риска многих расстройств, включая нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания [21, 22]. Накоплены убедительные данные о том, что даже умеренное повышение ГЦ может быть независимым фактором риска атеросклероза и тромботических осложнений [8, 9]. Увеличение концентрации ГЦ на каждые 5 мкмоль/л связано с прогрессирующим повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Экспериментальные исследования показали, что ГЦ может вызывать клеточные и молекулярные окислительные повреждения посредством активных форм кислорода (АФК) [24, 25]. Описано несколько механизмов развития окислительного стресса, вызванного ГЦ, включая прямое образование АФК путем автоокисления в присутствии переходных металлов, активацию окислительных систем и ингибирование антиоксидантных систем [26, 27]. Нарушение эпигенетических механизмов контроля экспрессии генов, таких как метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующей РНК, является еще одним возможным механизмом деструктивной активности ГЦ [28]. Помимо этого, ГЦ может изменять структуру и функцию белков, связываясь с остатками аминокислот лизина или цистеина [6].

ГпГЦ способствует механическому повреждению сосудистой стенки: ГЦ индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, повреждает эндотелий, усиливает синтез коллагена и провоспалительных молекул, что создает предпосылки для атерогенеза и тромбоза [8]. В экспериментальных моделях было показано прямое токсическое влияние избыточного ГЦ на эндотелиальные клетки, приводящее к их дисфункции [3]. ГпГЦ может вызывать дисбаланс между тромбогенными и фибринолитическими свойствами крови, способствуя тромбообразованию. Однако клинические исследования по снижению уровня ГЦ с помощью витаминов В₆ и В₁₂ не продемонстрировали однозначного уменьшения частоты сосудистых событий, что породило дискуссии о том, является ли ГЦ непосредственной причиной патологии или маркером сопутствующих нарушений. Тем не менее в клинической практике измерение уровня ГЦ широко используется для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, а тяжелая ГпГЦ (> 100 мкмоль/л) расценивается как патологическое состояние, требующее коррекции [8].

Кроме сосудистых нарушений высокий уровень ГЦ связан с рядом других патологических состояний, таких как остеопороз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сахарный диабет, дефект развития нервной трубки и мегалобластная анемия [7, 29–34]. Появились данные, указывающие на связь нарушенного метаболизма ГЦ с риском развития некоторых форм рака [10, 35, 36]. Несмотря на многочисленные доказательства участия ГЦ в возникновении этих и

других заболеваний, связанные с ними патогенетические механизмы до сих пор недостаточно хорошо охарактеризованы и считаются сложными и многофакторными.

Таким образом, физиологический уровень ГЦ поддерживается в организме благодаря процессам его биосинтеза из метионина, витамин В₉- и В₁₂-зависимого обратного реметилирования до метионина и витамин В₆-зависимой необратимой транссульфурации с образованием цистеина и H₂S. Дисфункция ферментов или дефицит кофакторов этих процессов ведут к нарушению биотрансформации и накоплению ГЦ в организме. Повышение концентрации ГЦ само по себе не представляет непосредственной угрозы, однако хроническая ГпГЦ считается фактором риска ряда патологических состояний.

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Причины повышения уровня ГЦ можно условно разделить на наследственные и приобретенные. Наследственные нарушения обусловлены мутацией генов, приводящей к изменению экспрессии или структуры кодируемых ими белков — ферментов метаболизма ГЦ [1]. Так, классическая гомоцистинурия (дефицит CBS) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся в детском возрасте тяжелой сосудистой патологией, а также поражением соединительной ткани и нервной системы, обусловлено мутацией в гене *CBS*, которая приводит к почти полному прекращению транссульфурации и накоплению ГЦ в крови до крайне высоких значений (> 150 мкмоль/л) [37, 38]. Мутации в генах ферментов реметилирования, приводящие к дефициту метионинсинтазы [39], метионинсинтазы-редуктазы [40], транскобаламина II (TCN2) [41], также могут обусловить развитие тяжелой ГпГЦ с ранним началом. В частности, наследственный дефицит TCN2 нарушает доставку витамина В₁₂ к клеткам и вызывает функциональный В₁₂-дефицит, сопровождаемый высоким уровнем ГЦ. Подобные генетические нарушения редки, но приводят к выраженным метаболическим и клиническим последствиям (таким, как мегалобластная анемия, задержка развития, сосудистые осложнения и др.).

Значительно более распространенными генетическими факторами, влияющими на уровень ГЦ, являются полиморфные варианты (однонуклеотидные полиморфизмы) гена *MTHFR*, расположенного в хромосомном локусе 1p36.22. Наличие полиморфизма *MTHFR* C677T (Ala222Val) приводит к снижению активности фермента и, следовательно, к ГпГЦ при низком уровне фолата в плазме [42], причем у гомозигот по аллелю Т наблюдается уменьшение ферментативной активности *MTHFR* до 35–70 % [43, 44]. Другой полиморфный вариант гена *MTHFR* — A1298C (Glu429Ala) также может способствовать ГпГЦ, хотя его влияние менее выражено. Вместе с тем фенотипические проявления комбинированной гетерозиготности вариантов 1298A>C и 677C>T сходны с таковыми гомозиготного генотипа ТТ полиморфизма *MTHFR* 677C>T [45].

Наиболее распространенная причина приобретенной ГпГЦ обусловлена дефицитом витамина В₆, В₉ или В₁₂, который может возникнуть при недостаточном потреблении содержащих их продуктов питания или нарушении всасывания [46–49].

Умеренная ГпГЦ сопровождает течение ряда хронических заболеваний, таких как диабет, ревматоидный артрит, гипертония, гипотиреоз [50]. В частности, уровень ГЦ повышается при хронической почечной недостаточности, поскольку почки участвуют в выведении ГЦ [51, 52]. Обнаружена тесная связь между ГпГЦ и различными видами рака, в частности с лейкозом [53]. Исследования показывают, что злокачественная опухоль сама по себе вносит вклад в повышение ГЦ: высокая скорость пролиферации опухолевых клеток увеличивает потребность в метионине и фолатах для синтеза нуклеотидов, что сопровождается избыточной продукцией ГЦ [54]. ГпГЦ часто сопутствует состояниям с нарушением метаболизма или чрезмерным окислительным стрессом [55]. Повышение уровня ГЦ вызывают некоторые лекарственные препараты, в т. ч. стероидные гормоны, антагонисты фолатов (метотрексат, триметоприм), ускоряющие метаболизм фолатов противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин), инактивирующая витамин В₁₂ закись азота, гиполипидемические средства, диуретики и др. [56–62]. Способствовать увеличению уровня ГЦ может ряд факторов образа жизни, включая курение, избыточное потребление алкоголя и кофеина, диету с низким содержанием фруктов и овощей, недостаточную физическую активность и ожирение [52, 58, 63–65].

Таким образом, повышение уровня ГЦ в организме может быть обусловлено мутациями и полиморфными вариантами генов, кодирующих ферменты метаболизма ГЦ, определенными факторами образа жизни, рядом хронических заболеваний, приемом некоторых лекарственных препаратов, алиментарным или связанным с заболеванием дефицитом витаминов В₆, В₉ и В₁₂.

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Считается, что повышенный уровень ГЦ вносит вклад в развитие сосудистых осложнений, усугубляя действие традиционных факторов риска (дислипидемии, гипертонии, курения). Показано, что ГЦ обладает цитотоксическим свойством, приводящим к эндотелиальной дисфункции, обуславливающей развитие сердечно-сосудистой патологии [1].

Эксперименты на клеточных культурах и животных моделях убедительно показали, что избыток ГЦ повреждает эндотелий и снижает его вазопротективные свойства [3]. ГпГЦ влияет на эндотелий как напрямую, так и опосредованно через изменение биохимического окружения. Известно, что одна из ключевых функций эндотелия — это синтез вазодилатора оксида азота (NO), участвующего в расширении сосудов. Причиной эндотелиальных изменений, связанных с повышенным уровнем ГЦ, является нарушение процессов образования NO и NO-синтазы, а

также накопление асимметричного диметиларгинина (ADMA) — эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы. ГЦ блокирует деградацию ADMA, опосредованную диметиларгининдиметиламиногидролазой, вызывая накопление ADMA и ингибирование синтеза NO [66]. В результате нарушаются сосудорасширяющий и протромботический эффекты NO, что ведет к вазоконстрикции и протромботическому состоянию [67]. Кроме того, ГпГЦ увеличивает образование эндотелиальными клетками атерогенных биомолекул, таких как ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB), провоспалительные цитокины (IL-1β, IL-6 и IL-8), молекулы клеточной и сосудистой адгезии (ICAM-1, VCAM-1), факторы роста IGF-1 и TGF-β, моноцитарный колониестимулирующий фактор, Е-селектин, которые, в свою очередь, привлекают моноциты к стенке сосуда и способствуют развитию атеросклероза [50, 68].

Высокий уровень ГЦ приводит к образованию АФК и снижает активность антиоксидантных систем в эндотелиальных клетках, что вызывает окислительный стресс, повреждение клеточных структур и нарушение функции эндотелия [55]. Исследования показали, что, усиливая выработку АФК, ГЦ активирует апоптотические пути, что приводит к гибели эндотелиальных клеток [69, 70]. В результате этого процесса эндотелий теряет целостность, повышается проницаемость сосудистой стенки, запускается миграция лейкоцитов и инициируется атерогенез.

Еще одним фактором развития эндотелиальной дисфункции считается метаболическое превращение ГЦ в ГЦ-тиолактон, который более цитотоксичен для эндотелиальных клеток человека, чем свободная форма ГЦ. Токсичность ГЦ-тиолактона в основном обусловлена его способностью к гомоцистеинилированию — химической модификации ε-аминогруппы остатков лизина в белках с образованием N-ГЦ-белков с измененной структурой и функцией. N-ГЦ-белки проявляют проиммуногенные, проамилоидогенные, проатерогенные и протромботические свойства и связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, болезнью Альцгеймера и раком [71].

Таким образом, несмотря на разнообразие механизмов, приводящих к поражению сосудов и увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений, значительная роль ГЦ в нарушении процессов образования вазодилататора NO, в индукции атерогенных биомолекул и АФК, гомоцистеинилировании белков позволяет рассматривать ГпГЦ как медиатор и маркер эндотелиальной дисфункции.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У VCR::ABL1-ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХМЛ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ ИТК

Ко времени постановки диагноза ХМЛ пациенты нередко имеют значительные отклонения лабораторных показателей, связанных с метаболизмом витаминов. Одним из характерных биохимических нарушений при ХМЛ является повышение уровня витамина В₁₂ в сыворотке [72–75]. Этот факт впервые был описан еще в 50-е годы прошлого века, но уже

тогда было показано, что избыток В₁₂ сочетается с функциональным дефицитом кобаламина.

Плазменный В₁₂ (общий В₁₂) объединяет различные формы витамина, связанные с белками транскобаламином I/III (гаптокоррином) и ТСН2. Примерно ⁴/₅ циркулирующего В₁₂, а также все его аналоги интегрированы с гаптокоррином [76, 77]. При ХМЛ большая часть В₁₂ оказывается связанной и недоступной для клеточного метаболизма, вследствие чего содержание активного В₁₂ (холотранскобаламина) снижено. В результате развивается функциональная недостаточность витамина В₁₂, при которой нарушается реметилирование ГЦ. Механизм этого феномена объясняют увеличением количества гранулоцитов, происходящим при ХМЛ: опухолевые нейтрофилы продуцируют повышенное количество гаптокоррина, связывающего В₁₂, что вызывает увеличение общего уровня витамина в плазме. Исследования показали, что у пациентов с высоким уровнем В₁₂ отмечался и высокий уровень циркулирующего гаптокоррина [75, 76, 78]. Повышение общего уровня кобаламина и ГЦ наблюдалось также у доноров стволовых клеток после введения им гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [14].

Подавляющее большинство пациентов с ХМЛ начинают получать таргетную терапию вскоре после постановки диагноза, поэтому исследования динамики ГЦ вне лечения весьма ограничены. Клинические наблюдения показывают, что у больных ХМЛ до терапии часто выявляют умеренную ГпГЦ на фоне очень высокого числа лейкоцитов, а после циторедуктивного лечения и снижения лейкоцитоза показатели ГЦ и В₁₂ нормализуются [14]. Закономерность, свидетельствующая об увеличении концентрации ГЦ на фоне активного роста опухолевых клеток и о снижении уровня ГЦ по мере элиминации активно пролиферирующих клеток и уменьшения объема опухолевого клона, была выявлена и в других исследованиях [79, 80]. Учитывая этот факт, ГЦ, по-видимому, может быть потенциально полезным маркером для мониторинга активности опухоли и эффективности подавления ее роста.

Следует признать, что повышение уровня ГЦ у пациентов с впервые выявленным ХМЛ обычно не имеет клинических проявлений. Тем не менее описаны отдельные случаи сосудистых событий (ишемии, тромбозов), которые наблюдались у больных ХМЛ в хронической фазе до начала терапии [81, 82]. Учитывая роль ГЦ в формировании эндотелиальной дисфункции, можно предположить, что ГпГЦ была одним из факторов развития подобных осложнений.

Следует отметить, что уровень ГЦ у больных ХМЛ может быть изначально повышенным до подтверждения опухолевого заболевания, что обусловлено такими факторами, как возраст, снижение почечной функции, сопутствующие заболевания, а также генетическими детерминантами. При этом повышение ГЦ, обусловленное уже собственно ХМЛ, может накладываться на существующую ГпГЦ и усугублять эффект совокупности фоновых факторов.

Таким образом, высокий общий уровень витамина В₁₂, обусловленный лейкоцитозом и повышенной концентрацией гаптокоррина, в сочетании со снижением

активного V_{12} и его функциональной недостаточностью, а также повышенный уровень ГЦ определяют метаболический ГЦ-профиль у пациентов до начала терапии ХМЛ.

ВЛИЯНИЕ ИМАТИНИБА НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ХМЛ

Иматиниб мезилат — таргетный препарат 1-го поколения, селективно блокирующий тирозинкиназную активность белка BCR::ABL1 — продукта экспрессии химерного гена *BCR::ABL1*, образующегося в результате реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11.2). Введение иматиниба в клиническую практику принципиально изменило выживаемость больных ХМЛ, однако длительная терапия данным препаратом ассоциируется с рядом побочных эффектов, проявляющихся гематологической и негематологической токсичностью. Среди нежелательных явлений, наблюдаемых на фоне длительного приема иматиниба, отмечаются ишемические сосудистые события, обусловленные окклюзией периферических артерий, которые встречаются у 3–7 % пациентов [83, 84]. Учитывая возможный риск развития побочных эффектов при приеме иматиниба, наряду с изучением прямого противоопухолевого действия препарата исследователи оценивали и его влияние на различные метаболические показатели, включая состояние витаминного обмена [85–87]. В частности, показано, что во время длительной терапии иматинибом у некоторых пациентов развивается дефицит витамина V_{12} [87]. Причины этого явления не до конца ясны, возможно, снижение уровня витамина связано с уменьшением пула лейкозных нейтрофилов, продуцирующих связывающий V_{12} гаптокоррин [14, 73]. Одним из побочных эффектов иматиниба является развитие гастроинтестинальных нарушений [88, 89], которые могут препятствовать всасыванию нутриентов, включая витамин V_{12} . Кроме того, существуют данные о том, что дефицит V_{12} может ассоциироваться с развитием панцитопении [90, 91]. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз лейкозных клеточных линий, экспрессирующих BCR::ABL1. Если у больного ХМЛ на фоне приема иматиниба развивается анемия, нейтропения или тромбоцитопения, необходимо выяснить, не связаны ли они с дефицитом V_{12} .

Снижение содержания витамина V_{12} , развивающееся у части больных ХМЛ при лечении иматинибом, должно было бы способствовать увеличению концентрации ГЦ. Однако немногочисленные исследования, оценивающие уровень ГЦ на фоне приема иматиниба, показывают, что терапия ИТК 1-го поколения не приводит к ГпГЦ [8]. Так, по данным G. Fossard и соавт., средний уровень аминокислоты у больных ХМЛ остается в пределах нормы (около 13,9 мкмоль/л). Тем не менее диапазон концентрации ГЦ в плазме больных, получавших иматиниб, в данном исследовании составлял 5,68–34,70 мкмоль/л, что свидетельствует о наличии умеренной или промежуточной ГпГЦ у определенной части пациентов.

Применение иматиниба устраняет основную причину ГпГЦ (гранулоцитоз), однако дефицит коба-

ламина в этом случае вряд ли является единственным фактором, определяющим наблюдаемый уровень ГЦ. Ограниченность исследований по данному вопросу не позволяет до конца объяснить взаимоотношение между низким уровнем V_{12} и отсутствием ГпГЦ при лечении иматинибом. В качестве гипотезы можно предположить, что при сниженных показателях общего V_{12} уровень активного холотранскобаламина достаточен для реметилирования ГЦ в метионин. Другой причиной снижения уровня ГЦ в данном случае может быть активация бетаин-зависимого пути метилирования. Очевидно, что исследования особенностей фолатного цикла при лечении иматинибом должны проводиться в когортах больных ХМЛ как с показателями ГЦ в пределах нормальных значений, так и с ГпГЦ.

Таким образом, на основании имеющихся данных иматиниб можно в целом охарактеризовать как препарат нейтральный или слабо повышающий уровень ГЦ. Однако для получения более объективных представлений необходимы исследования, в которых были бы раскрыты механизмы трансформации ГЦ при сниженном содержании витамина V_{12} на фоне приема иматиниба и проанализированы причины ГпГЦ у отдельных пациентов с ХМЛ.

ВЛИЯНИЕ ИТК 2-ГО И 3-ГО ПОКОЛЕНИЙ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

При неэффективности или непереносимости иматиниба при ХМЛ используются ИТК второго (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) и третьего (понатиниб) поколений. Применение данных препаратов позволило добиваться более глубоких молекулярных и длительных ответов даже при неудачах терапии первой линии. Однако у существенной доли пациентов лечение ИТК 2-го и 3-го поколений (ИТК-2/3) приводит к развитию различных побочных эффектов, включая сердечно-сосудистые осложнения [84]. В последние годы появились сообщения о связи терапии отдельными ИТК-2/3 (дазатиниб, nilотиниб и понатиниб) с неблагоприятными сосудистыми событиями, в частности с риском артериального тромбоза, обуславливающего инфаркт миокарда, инсульт и заболевание периферических артерий [8, 11–13]. Так, частота легочной артериальной гипертензии после 5-летней терапии дазатинибом составляет 5 % [92]; сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и периферических сосудистых событий после 5-летней терапии бозутинибом — 4,9, 0,7 и 2,2 % соответственно [93]; артериальных окклюзионных событий при 5-летнем наблюдении терапии понатинибом — 31 % [94]. Частота артериальных окклюзионных событий при лечении первым в своем классе аллостерическим ингибитором BCR::ABL1-тирозинкиназы асциминибом составила 3,2 % [95]. Учитывая эти данные, изменения метаболических маркеров, включая ГЦ, у пациентов, получающих ИТК-2/3, представляют несомненный клинический интерес.

На сегодня не до конца изучены все механизмы, лежащие в основе сосудистых неблагоприятных событий при использовании дазатиниба, nilоти-

ниба и понатиниба. H. Naguet и соавт. показали, что ИТК-2/3 не изменяют агрегационные способности тромбоцитов [96]. В то же время в работе A.P. Singh и соавт. представлены данные о повышении при терапии понатинибом риска сосудистых окклюзионных событий посредством экспрессии проатерогенных рецепторов поверхностной адгезии, а также прямым протромботическим действием, ускоряющим активацию и адгезию тромбоцитов [97]. H. Naguet и соавт. [13] считают, что ИТК-2/3 могут влиять на эндотелий сосудов. Так, понатиниб и нилотиниб снижают жизнеспособность эндотелиальных клеток и способствуют экспрессии молекулярных паттернов, связанных с апоптозом и ангиогенезом, а дазатиниб индуцирует апоптоз и увеличивает продукцию АФК. Понатиниб является наиболее цитотоксичным для эндотелиальных клеток препаратом, вызывая в них апоптоз и некроз посредством неспецифического воздействия на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, тогда как другие ИТК-2/3 ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток [13]. Помимо эндотелиальной дисфункции в качестве потенциального механизма сосудистого тромбоза при приеме нилотиниба рассматривается его связь с развитием гипергликемии, гиперхолестеринемии и атеросклероза [98]. Однако в настоящее время неизвестно, достаточно ли индукции лишь этих метаболических нарушений для объяснения сосудистых осложнений, связанных с приемом ИТК-2/3.

Обращает на себя внимание тот факт, что описанные биологические эффекты, лежащие в основе развития неблагоприятных сосудистых событий, обусловленных применением ИТК-2/3 (влияние на эндотелий, протромботическое действие, метаболические изменения, способствующие атеросклерозу), характерны и для токсического действия ГЦ. Однако степень участия ГЦ в развитии сердечно-сосудистых осложнений при приеме ИТК-2/3 до настоящего времени остается малоизученной и отражена лишь в единичных работах. В частности, было показано, что метаболические эффекты нилотиниба, помимо тенденции к повышению уровня глюкозы и инсулинорезистентности, накоплению холестерина и триглицеридов, также включают незначительное увеличение содержания ГЦ [15, 16]. В исследовании G. Fossard и соавт. отмечается, что у пациентов, получавших нилотиниб, средний уровень ГЦ составлял 12,2 мкмоль/л, что соответствует показателям в случае применения иматиниба (13,9 мкмоль/л) [8]. Однако дальнейший анализ продемонстрировал, что при использовании нилотиниба ГпГЦ ≥ 14 мкмоль/л встречалась в 3 раза чаще. Кроме того, у пациентов, получавших нилотиниб, у которых развились сердечно-сосудистые события, средний уровень ГЦ был значимо выше в сравнении с теми, у кого таких осложнений не было (15,2 и 11,9 мкмоль/л соответственно). Концентрация ГЦ $\geq 13,95$ мкмоль/л оказалась важным прогностическим порогом: больные, получавшие нилотиниб, с уровнем ГЦ выше этого значения имели достоверно большую кумулятивную частоту артериальных осложнений. В многофакторном анализе при уровне ГЦ $\geq 13,95$ мкмоль/л риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивался почти в 3 раза (отношение рисков

3,0; $p = 0,013$) независимо от других факторов [8]. Эти наблюдения подтверждают, что нилотиниб оказывает влияние на метаболизм ГЦ и, возможно, связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Однако сами авторы считают, что в целом повышение ГЦ при терапии нилотинибом относительно невелико (около 12–13 мкмоль/л), поэтому маловероятно, чтобы непосредственно ГЦ был прямой причиной артериальных осложнений. Тем не менее повышенный уровень ГЦ может быть маркером риска сердечно-сосудистых событий при лечении указанными ИТК.

Нам не удалось найти научных работ, оценивающих влияние дазатиниба и бозутиниба на уровень ГЦ у больных ХМЛ. Можно предположить, что препараты не вызывают значимых изменений в сывороточной концентрации ГЦ и поэтому исследователи оставили без внимания вопрос о его возможном участии в механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении данными ИТК. В то же время публикаций, в которых обоснованно показано отсутствие связи повышенного уровня ГЦ с приемом дазатиниба и бозутиниба, нами также не обнаружено.

Таким образом, среди ИТК различных поколений нилотиниб является единственным, для которого доказаны повышение уровня ГЦ, обусловленное применением препарата, и связь ГпГЦ с сердечно-сосудистыми событиями. Очевидно, что для более глубокого понимания патогенеза сердечно-сосудистых осложнений, связанных с лечением ИТК-2/3, необходимы дополнительные исследования с оценкой роли ГЦ как одного из факторов эндотелиальной токсичности.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ ХМЛ В ФАЗАХ АКСЕЛЕРАЦИИ И БЛАСТНОГО КРИЗА

В недавних исследованиях выявлена бóльшая значимость оценки ГЦ, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты при гематологических злокачественных новообразованиях [75, 99, 100]. Учитывая общую закономерность увеличения концентрации ГЦ на фоне активного роста опухолевых клеток [14, 54, 79, 80], можно предположить, что по мере прогрессирования ХМЛ до фазы акселерации и бластного криза, когда опухолевая нагрузка возрастает, а огромное количество активно пролиферирующих лейкозных клеток испытывает высокую потребность в метионине и фолатах для синтеза нуклеотидов, уровень ГЦ должен неизбежно повышаться. Однако научных работ, в которых была бы дана оценка содержания сывороточного ГЦ при ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза, в доступной литературе нет. Тем не менее интересное наблюдение было сделано D. Wang и соавт. [101], которые обнаружили, что в клетках костного мозга пациентов с ХМЛ увеличены уровень эндогенного H₂S и экспрессия CBS, катализирующего первый этап транссульфурации, в процессе которого ГЦ преобразуется в цистатионин. Образование цистатионина путем конденсации ГЦ и цистеина сопровождается выработкой молярного эквивалента H₂S [102]. Кроме того, D. Wang и соавт. показали, что экспрессия CBS была связана со стадиями

ХМЛ: уровень экспрессии CBS в фазе бластного криза ($4,47 \pm 0,48$) был намного выше, чем в хронической фазе заболевания ($1,58 \pm 0,36$; $p = 0,0005$) и фазе акселерации ($1,69 \pm 0,28$; $p = 0,0014$) [101]. Однако уровень H_2S , оценивавшийся в том же исследовании, не был связан со стадией заболевания (хроническая фаза — $1,55 \pm 0,20$, фаза акселерации — $1,14 \pm 0,12$, бластный криз — $1,63 \pm 0,39$; $p > 0,05$). Активацию CBS как ключевого фермента транссульфурации и элиминации ГЦ можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на утилизацию опухолевыми клетками избыточного ГЦ, чтобы уменьшить его цитотоксическое воздействие. Вместе с тем отсутствие значимых изменений в содержании H_2S при развитии бластного криза может косвенно указывать на ингибирование пути транссульфурации, последствием чего может стать накопление ГЦ по мере прогрессирования ХМЛ. Если данная гипотеза найдет подтверждение в дальнейших исследованиях, это значит, что изменения содержания ГЦ могут отражать переход ХМЛ в более злокачественные стадии заболевания.

Таким образом, отсутствие научных работ по изучению содержания ГЦ в сыворотке при фазе акселерации и бластном кризе ХМЛ оставляет открытым вопрос о его потенциальном влиянии на течение заболевания. Установленная связь активного роста опухолевых клеток с увеличением концентрации ГЦ дает основание предполагать наличие такой взаимозависимости, однако подтверждение данной гипотезы нуждается в дополнительных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГпГЦ является доказанным фактором эндотелиальной дисфункции и тромбогенных изменений, обуславливающих риск сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ХМЛ метаболизм ГЦ имеет определенные особенности. В дебюте миелопротерогенного заболевания на фоне гранулоцитарного всплеска наблюдается функциональный дефицит витамина B_{12} и умеренное повышение ГЦ. Умеренный характер изменений уровня ГЦ у большинства пациентов оставляет открытым вопрос о значении ГпГЦ в патогенезе и развитии осложнений у больных ХМЛ. Среди ИТК различных поколений nilotinib единственный, для которого доказана связь повышенного уровня ГЦ с сердечно-сосудистыми событиями. В то же время механизмы регуляции и дисрегуляции фолатного цикла и уровня ГЦ на фоне терапии ИТК и при прогрессировании ХМЛ все еще остаются малоизученными. Тем не менее ГЦ является важным маркером, отражающим состояние фолатного цикла, метаболического статуса, эндотелиальной дисфункции и активности роста опухолевых клеток, поэтому мониторинг его уровня у больных ХМЛ может иметь практическое значение.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: К.С. Самарина.

Сбор и обработка данных: К.С. Самарина.

Анализ и интерпретация данных: Ю.Ю. Ассесорова.

Подготовка рукописи: Ю.Ю. Ассесорова.

Окончательное одобрение рукописи: И.В. Бергер.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: K.S. Samarina.

Data collection and processing: K.S. Samarina.

Data analysis and interpretation: Yu.Yu. Assessorova.

Manuscript writing: Yu.Yu. Assessorova.

Final approval of manuscript: I.V. Berger.

ORCID

К.С. Самарина — <https://orcid.org/0000-0001-9046-851X>

Ю.Ю. Ассесорова — <https://orcid.org/0000-0003-2345-100X>

И.В. Бергер — <https://orcid.org/0000-0002-6777-0611>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020;12:1179573520962230. doi: 10.1177/1179573520962230.
- Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования. 2022;7(1):44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007. [Vasiliev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., et al. The role of homocystein metabolic disorders in pathological processes. *Rossiiskie biomeditsinskie issledovaniya*. 2022;7(1):44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007. (In Russ)]
- Yuan D, Chu J, Lin H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
- Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J*. 2021;12(4):477–505. doi: 10.1007/s13167-021-00263-0.
- Das D, Das T, Pramanik S. Hyperhomocysteinemia presenting as exclusive small vessel coronary artery disease (CAD) in a young. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(6):3298–301. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1539_21.
- Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7698. doi: 10.3390/ijms21207698.
- Marroncini G, Martinelli S, Menchetti S, et al. Hyperhomocysteinemia and Disease-Is 10 $\mu\text{mol/L}$ a Suitable New Threshold Limit? *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12295. doi: 10.3390/ijms252212295.
- Fossard G, Blond E, Balsat M, et al. Hyperhomocysteinemia and high doses of nilotinib favor cardiovascular events in chronic phase Chronic Myelogenous Leukemia patients. *Haematologica*. 2016;101(3):e86–e90. doi: 10.3324/haematol.2015.135103.
- Jin N, Huang L, Hong J, et al. Elevated homocysteine levels in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(33):e26875. doi: 10.1097/MD.00000000000026875.
- Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019;51(2):1–13. doi: 10.1038/s12276-019-0216-4.
- Haguet H, Douxfils J, Mullier F, et al. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation

BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):5–12. doi: 10.1080/14740338.2017.1261824.

12. Jain P, Kantarjian H, Boddou PC, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv.* 2019;3(6):851–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025874.

13. Haguet H, Bouvy C, Delvigne AS, et al. The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated with Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:1007. doi: 10.3389/fphar.2020.01007.

14. Vlasveld LT, Bos GM, Ermens AA, et al. Hyperhomocysteinemia and functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding protein. *Haematologica.* 2006;91(3):394–6.

15. Caocci G, Mulas O, Capodanno I, et al. Low-density lipoprotein (LDL) levels and risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Ann Hematol.* 2021;100(8):2005–14. doi: 10.1007/s00277-020-04392-w.

16. Sicuranza A, Ferrigno I, Abruzzese E, et al. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidative Changes During Nilotinib Treatment in CML Patients: Results of a Prospective Multicenter Front-Line TKIs Study (KIARO Study). *Front Oncol.* 2022;12:835563. doi: 10.3389/fonc.2022.835563.

17. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;1(70):113–20. doi: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840. [Larina T.N., Suprun S.V. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review). *Bulletin physiology and pathology of respiration.* 2018;1(70):113–20. doi: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840. (In Russ)]

18. Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD. Regulators of the transsulfuration pathway. *Br J Pharmacol.* 2019;176(4):583–93. doi: 10.1111/bph.14446.

19. Gregory JF, DeRatt BN, Rios-Avila L, et al. Vitamin B6 nutritional status and cellular availability of pyridoxal 5'-phosphate govern the function of the transsulfuration pathway's canonical reactions and hydrogen sulfide production via side reactions. *Biochimie.* 2016;126:21–6. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.020.

20. Pajares MÀ. Posttranslational Regulation of Mammalian Sulfur Amino Acid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6):2488. doi: 10.3390/ijms26062488.

21. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1733. doi: 10.3390/ijms17101733.

22. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinemia and vascular injury: Advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol.* 2018;175(8):1173–89. doi: 10.1111/bph.13988.

23. Blacher J, Benetos A, Kirzin JM, et al. Relation of plasma total homocysteine to cardiovascular mortality in a French population. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):591–5. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02561-4.

24. Kolling J, Scherer EB, Da Cunha AA, et al. Homocysteine induces oxidative-nitrate stress in heart of rats: Prevention by folic acid. *Cardiovasc Toxicol.* 2011;11(1):67–73. doi: 10.1007/s12012-010-9094-7.

25. Petras M, Tatarikova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(1):15–23.

26. Esse R, Barroso M, De Almeida IT, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867.

27. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Aging Res Rev.* 2019;49:144–64. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.010.

28. Perla-Kaján J, Jakubowski H. Dysregulation of epigenetic mechanisms of gene expression in the pathologies of hyperhomocysteinemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3140. doi: 10.3390/ijms20133140.

29. Zhu Y, Shen J, Cheng Q, et al. Plasma homocysteine level is a risk factor for osteoporotic fractures in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1117–21. doi: 10.2147/CIA.S107868.

30. Farina N, Jerneerén F, Turner C, et al. Homocysteine concentrations in the cognitive progression of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2017;99:146–50. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.008.

31. Dong B, Wu R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Parkinson's disease in China: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;188:105587. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105587.

32. Peker E, Demir N, Tuncer O, et al. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2944–8. doi: 10.3109/14767058.2015.1109620.

33. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.

34. Zou J, Shu M, Chen J, et al. Associations of Serum Homocysteine with Bone Mineral Density and Osteoporosis Incidence in Chinese Middle-Aged and Older Adults: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients.* 2025;17(1):192. doi: 10.3390/nu17010192.

35. Xu W, Cheng Y, Zhu H. Evaluation of an Association of Blood Homocysteine Levels with Gastric Cancer Risk From 27 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(20):e3700. doi: 10.1097/MD.0000000000003700.

36. Liu Z, Cui C, Wang X, et al. Plasma Levels of Homocysteine and the Occurrence and Progression of Rectal Cancer. *Med Sci Monit.* 2018;24:1776–83. doi: 10.12659/MSM.909217.

37. Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(1):49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.

38. Majtan T, Kožich V, Kruger WD. Recent therapeutic approaches to cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria. *Br J Pharmacol.* 2023;180(3):264–78. doi: 10.1111/bph.15991.

39. Kripps KA, Sremba L, Larson AA, et al. Methionine synthase deficiency: Variable clinical presentation and benefit of early diagnosis and treatment. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(2):157–68. doi: 10.1002/jimd.12448.

40. Ruiz-Mercado M, Vargas MT, de Soto IP, et al. Methionine synthase reductase deficiency (CblE): A report of two patients and a novel mutation. *Hematology.* 2016;21(3):193–7. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000017.

41. Kose E, Besci O, Gudeloglu E, et al. Transcobalamin II deficiency in twins with a novel variant in the TCN2 gene: case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(11):1487–99. doi: 10.1515/jpem-2020-0096.

42. Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(3):147–53. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.

43. Li Y, Qiu S, Shi J, et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):449. doi: 10.1186/s12887-020-02330-3.

44. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients.* 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562.

45. Zaremska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):193. doi: 10.3390/ijms25010193.

46. Dai C, Fei Y, Li J, et al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.

47. Загубная О.А., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. Фармация и фармакология. 2022;10(6):500–14. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514. [Zagubnaya O.A., Nartsissov Y.R. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin B6. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(6):500–14. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514. (In Russ)]

48. Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, et al. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia. *Biomedicine.* 2023;11(2):272. doi: 10.3390/biomedicine11020272.

49. Mucha P, Kus F, Cysewski D, et al. Vitamin B₆ Metabolism: A Network of Multi-Protein Mediated Processes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8021. doi: 10.3390/ijms25158021.

50. Prasad K. Atherogenic Effect of Homocysteine, a Biomarker of Inflammation and Its Treatment. *Int J Angiol.* 2024;33(4):262–70. doi: 10.1055/s-0044-1788280.

51. Perna AF, Sepe I, Lanza D, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure: alternative therapeutic strategies. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):191–4. doi: 10.1053/jrn.2011.10.008.

52. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948–61. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.

53. Aleksic D, Djokic D, Golubicic I, et al. The importance of the blood levels of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in children with malignant diseases. *J BUON.* 2013;18(4):1019–25.

54. Majumder A. Targeting Homocysteine and Hydrogen Sulfide Balance as Future Therapeutics in Cancer Treatment. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1520. doi: 10.3390/antiox12081520.

55. Mohamed R, Sharma I, Ibrahim AS, et al. Hyperhomocysteinemia Alters Retinal Endothelial Cells Barrier Function and Angiogenic Potential via Activation of Oxidative Stress. *Sci Rep.* 2017;7(1):11952. doi: 10.1038/s41598-017-09731-y.

56. Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med.* 2005;5(2):124–39. doi: 10.1055/s-2005-872398.

57. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res.* 2018;41(4):372–83. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.

58. Calcaterra V, Larizza D, De Giuseppe R, et al. Diet and Lifestyle Role in Homocysteine Metabolism in Turner Syndrome. *Med Princ Pract.* 2019;28(1):48–55. doi: 10.1159/000494138.

59. Harats D, Yodfat O, Doolman R, et al. Homocysteine elevation with fibrates: is it a class effect? *Isr Med Assoc J.* 2001;3(4):243–6.

60. Ljungblad UW, Lindberg M, Eklund EA, et al. Nitrous oxide in labour predicted newborn screening total homocysteine and is a potential risk factor for infant vitamin B12 deficiency. *Acta Paediatr.* 2022;111(12):2315–21. doi: 10.1111/apa.16530.

61. Caris MG, Kuipers RS, Kiestra BE, et al. Nitrous oxide abuse leading to extreme homocysteine levels and thrombosis in young adults: a case series. *J Thromb Haemost.* 2023;21(2):276–83. doi: 10.1016/j.jth.2022.10.002.

62. Al Hageh C, Alefishat E, Ghassibe-Sabbagh M, et al. Homocysteine levels, H-Hypertension, and the MTHFR C677T genotypes: A complex interaction. *Heliyon.* 2023;9(6):e16444. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16444.

63. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(2):185–94. doi: 10.18388/abp.2012_2137.

64. Shimizu Y, Fujii K. Homocysteine as a Key Player in Lifestyle Management of Arrhythmia. *Int Heart J*. 2020;61(4):631–2. doi: 10.1536/ihj.20-327.
65. Ulloque-Badaracco JR, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1221259. doi: 10.3389/fendo.2023.1221259.
66. Saija C, Currò M, Lentile R, et al. Impact of Alterations in Homocysteine, Asymmetric Dimethylarginine and Vitamins-Related Pathways in Some Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8):3672. doi: 10.3390/ijms26083672.
67. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1–12. doi: 10.1159/000437098.
68. Zhang DD, Cao Y, Mu JY, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(4):302–9. doi: 10.1136/svn-2021-001102.
69. Wang X, Wang Y, Zhang L, et al. L-Cystathionine Protects against Homocysteine-Induced Mitochondria-Dependent Apoptosis of Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1253289. doi: 10.1155/2019/1253289.
70. Carey A, Parodi-Rullan R, Vazquez-Torres R, et al. Homocysteine potentiates amyloid β -induced death receptor 4- and 5-mediated cerebral endothelial cell apoptosis, blood brain barrier dysfunction and angiogenic impairment. *Aging Cell*. 2024;23(5):e14106. doi: 10.1111/acel.14106.
71. Jakubowski H, Witucki Ł. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):746. doi: 10.3390/ijms26020746.
72. Koiso H, Tsukamoto N, Shimano S, et al. Chronic myelogenous leukemia accompanied by megaloblastic anemia showing atypical clinical features. *Rinsho Ketsueki*. 2011;52(11):1772–6.
73. Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*. 2012;7(9):e45979. doi: 10.1371/journal.pone.0045979.
74. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Дамбаева О.Ц. и др. Гипервитаминоз В12 — новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):160–7. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000378. [Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Dambaeva O.T., et al. Hypervitaminosis B12 — a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):160–7. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000378. (In Russ)]
75. Fadul A, Abdalla E, Mohamed A, et al. Elevated Vitamin B12 Levels in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients: A Potential Diagnostic and Prognostic Marker. *J Blood Med*. 2024;15:549–56. doi: 10.2147/JBM.S474393.
76. Callaghan FM, Leishear K, Abhyankar S, et al. High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: a cohort study. *ESPEN J*. 2014;9(2):e76–e83. doi: 10.1016/j.clnme.2014.01.003.
77. Fedosov SN, Nexo E. Macro-B12 and Unexpectedly High Levels of Plasma B12: A Critical Review. *Nutrients*. 2024;16(5):648. doi: 10.3390/nu16050648.
78. Arendt JF, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1799–805. doi: 10.1093/jnci/djt315.
79. Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta*. 2002;322(1–2):21–8. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00174-2.
80. Sun CF, Haven TR, Wu TL, et al. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta*. 2002;321(1–2):55–62. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00092-x.
81. Ефремова О.В., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А. и др. Геморрагические нарушения и их коррекция у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы. *Наука, техника и образование*. 2015;2(8):116–20. [Efremova O.V., Mamaev A.N., Elykomov V.A., et al. Hemorrhagic disorders and their correction in patients with chronic myeloid leukemia on therapy with BCR-ABL-tyrosine kinase inhibitors. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2015;2(8):116–20. (In Russ)]
82. Исаева Н.В., Шнякин П.Г., Алексеевич Г.Ю. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте на фоне хронического миелолейкоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(8–2):47–52. doi: 10.17116/jnevro202112108247. [Isaeva N.V., Shnyakin P.G., Alekseevich G.Yu., et al. Ischemic stroke at a young age on the context of chronic myeloleukosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8–2):47–52. doi: 10.17116/jnevro202112108247. (In Russ)]
83. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300–10. doi: 10.3109/10428194.2015.1091929.
84. Yoshifuji K, Sasaki K. Adverse events and dose modifications of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Front Oncol*. 2022;12:1021662. doi: 10.3389/fonc.2022.1021662.
85. Choeyprasert W, Yansomdet T, Natesirinilkul R, et al. Adverse effects of imatinib in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Int*. 2017;59(3):286–92. doi: 10.1111/ped.13136.
86. Omran MM, Shouman SA, Abdelfattah R, et al. Modulation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Level by Imatinib Mesylate in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia: The Role of Uptake and Efflux Transporters. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2022;97:100684. doi: 10.1016/j.curtheres.2022.100684.
87. Moura MS, Benevides TCL, Delamain MT, et al. Evaluation of anemia after long-term treatment with imatinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):329–34. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.006.
88. Alshehry NF, Kortan P, Lipton JH. Imatinib-induced gastric antral vascular ectasia in a patient with chronic myeloid leukemia. *Clin Case Rep*. 2014;2(3):77–8. doi: 10.1002/ccr3.49.
89. El Jurdi N, Bankoff M, Klein A, Saif MW. Perforation of the Colon During Imatinib Mesylate (Gleevec) Treatment in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Cureus*. 2016;8(6):e660. doi: 10.7759/cureus.660.
90. Soylu Ustkokyuncu P, Kendirci M, Kardas F, et al. Neutropenia and Increased Mean Corpuscular Volume (MCV) With Abnormal Neurologic Findings: A Case of Cobalamin D Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(1):e54–e56. doi: 10.1097/MPH.00000000000001120.
91. Jaye M, Hersi AM, Jama YM, et al. Severe Vitamin B12 deficiency with complications in an elderly patient: a case study of pancytopenia and haemolysis. *Br J Community Nurs*. 2025;30(4):180–3. doi: 10.12968/bjcn.2024.0132.
92. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
93. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825–33. doi: 10.1038/s41375-022-01589-y.
94. Cortes JE, Kim DW, Piniella-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
95. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031–41. doi: 10.1182/blood.202009984.
96. Haguët H, Douxfils J, Chatelain C, et al. BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors: Which Mechanism(s) May Explain the Risk of Thrombosis? *TH Open*. 2018;2(1):e68–e88. doi: 10.1055/s-0038-1624566.
97. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, Lal H. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol*. 2020;316:214–21. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.077.
98. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(7):1197–203. doi: 10.3324/haematol.2014.104075.
99. Zeynelgil E, Sağlam B, Asil M, Doğan Ö. Assessment Of Serum Cyanocobalamin Level And Importance In Patients with Hematological Malignancies. *Turk J Clin Lab*. 2023;14(2):270–3. doi: 10.18663/tjcl.1225685
100. Ünlü A, Ünver Koluman B, Hacıoğlu S, et al. Predictive value of serum vitamin B12 elevation in acute leukemia. *Pam Med J*. 2023;16(2):230–6. doi: 10.31362/patd.1210492.
101. Wang D, Yang H, Zhang Y, et al. Inhibition of cystathionine β -synthase promotes apoptosis and reduces cell proliferation in chronic myeloid leukemia. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):52. doi: 10.1038/s41392-020-00410-5.
102. Myszkowska J, Klotz K, Leandro P, et al. Real-time detection of enzymatically formed hydrogen sulfide by pathogenic variants of cystathionine beta-synthase using hemoglobin I of *Lucina pectinata* as a biosensor. *Free Radic Biol Med*. 2024;223:281–95. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.031.